

Riociguat (Adempas®) per al tractament de la hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica



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), 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: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Riociguat (ADEMPAS®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar tromboembòlica crònica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

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 | comunicacio.aquas@gencat.cat | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, octubre de 2015
Correcció: Àtona
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

Riociguat (Adempas®) per al tractament de la hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

José Bruno Montoro

Albert Selva

Marta Trapero

Guillem Pintós

Secretaria

Berta Sunyer

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Judit Aliberas

Ana de Andrés

Experts clínics

Dr. Joan Albert Barberà. Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Antonio Román Broto. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

ÍNDEX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut	6
Descripció del medicament.....	6
Descripció del problema de salut i principals manifestacions clíniques	6
Prevalença i incidència.....	7
Evolució i pronòstic	7
Diagnòstic	7
Tractament actual específic de la malaltia	8
Àrea d'acció farmacològica	10
Mecanisme d'acció:	10
Indicació:	10
Posologia, forma de preparació i administració.....	10
Avaluació de l'eficàcia	12
Assaigs clínics disponibles.....	12
Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos.....	12
Característiques principal de l'estudi CHEST-1	13
Resultats d'eficàcia de l'estudi CHEST-1	14
Variable principal.....	14
Variables secundàries	15
Estudi de suport CHEST-2	17
Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats	18
Rellevància clínica dels resultats.....	18
Avaluació de fonts secundàries	21
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament de la HPTEC..	21
Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents.....	21
Avaluació de la seguretat	23
Efectes adversos	23
Efectes adversos greus	23
Mortalitat.....	24
Pla de Gestió de Riscos.....	25
Precaucions, contraindicacions i poblacions especials	25

Àrea econòmica	26
Dades d'eficiència.....	27
Cost del tractament amb Adempas® a Catalunya (impacte pressupostari).....	27
Bibliografia	28
Annex 1. Metodologia	31

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: riociguat.

Nombre comercial: Adempas®.

Laboratori: Bayer Pharma AG.

Grup terapèutic: antihipertensius en hipertensió pulmonar.

Codi ATC: C02KX05.

Via d'administració: oral.

Tipus de dispensació: ús hospitalari.

Informació de registre: centralitzat EMA, medicament orfe, monitoratge addicional.

Data d'aprovació: 27/03/2014.

Designació: com a medicament orfe.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	PVL
Adempas 1 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702386	1.260 €
Adempas 1,5 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702388	1.260 €
Adempas 2 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702389	1.260 €
Adempas 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	42 comprimits	702392	1.260 €

* Preu de venda del laboratori segons nomenclàtor del CatSalut al juny de 2015, sense aplicar el descompte del 4 % segons el RD08/10 i sense IVA.

Descripció del problema de salut i principals manifestacions clíniques

La hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica (HPTEC) és un tipus d'hipertensió pulmonar (HP) que es defineix per una pressió arterial pulmonar (PAP) >25 mmHg i lesions trombòtiques a les artèries pulmonars, que persisteixen després de més de 3 mesos de tractament anticoagulant^{1,2}. En concret, la HPTEC correspon al grup 4 de HP d'acord amb la classificació de Niça 2013 de HP¹.

La HPTEC és una complicació relativament rara de l'embolisme pulmonar (EP) que s'associa amb una morbi-mortalitat considerables³. Tot i que les causes no estan establertes, en una minoria de casos, es produeix una resolució incompleta de l'EP que condueix al desenvolupament de la HPTEC. Com a resultat, es produeixen una obstrucció vascular persistent, arteriopatia distal de petits vasos i vasoconstricció que provoquen HP i sobrecàrrega del ventricle cardíac dret^{2,4}.

Tot i que no es coneixen clarament quines són les causes de la HPTEC s'han descrit alguns factors de risc que incrementen la probabilitat de la seva aparició. Aquests es relacionen

amb característiques de l'EP, amb l'existència de certes condicions mèdiques cròniques i davant la presència de certs factors trombòtics i genètics^{2,4}.

Les manifestacions clíniques de la HPTEC són similars a les d'altres formes de HP i solen aparèixer quan ja està evolucionada. Així, la intolerància a l'exercici físic i la dispnea són alguns dels símptomes més freqüents. Posteriorment, els pacients poden presentar malestar toràcic, síncope, hemoptisi, marejos i edema perifèric a les extremitats inferiors^{2,4}.

Prevalença i incidència

S'estima que entre un 1 i un 3,8 % dels pacients que sobreviuen a un episodi d'EP desenvoluparan HPTEC simptomàtica³.

Segons dades del Registre Espanyol d'Hipertensió Arterial Pulmonar (REHAP) en un estudi realitzat entre juliol de 2007 i juny de 2008, la prevalença estimada de HPTEC a Espanya era de 3,2 casos per milió d'habitants adults (MAI), amb una incidència de 0,9 casos per MAI i any, considerant com a població adulta persones de 14 anys o més⁵.

Tanmateix, sembla que actualment les xifres de prevalença de la HPTEC serien superiors. Tenint en compte dades del REHAP encara no publicades així com els experts clínics consultats, la prevalença de HPTEC se situaria a l'entorn de 8,9 casos per MAI i una incidència de 1,29 casos per MAI i any.

Aquestes diferències podrien ser degudes al major coneixement de la patologia –que comporta un augment dels diagnòstics– així com a una major notificació dels casos diagnosticats.

Evolució i pronòstic

Sense intervenció terapèutica, la supervivència de la HPTEC és similar a la d'altres formes de HP i depèn del grau de HP i de la disfunció ventricular dreta en el moment del diagnòstic. De manera que sense tractament la malaltia evoluciona progressivament i dona lloc a insuficiència cardíaca dreta, que acaba produint la mort^{2,4}. Així, és essencial establir el diagnòstic de manera precoç per tal de poder implementar una estratègia terapèutica al més aviat possible⁴.

Al cap de 5 anys, sense tractament, s'estima una supervivència d'entre el 10 i el 40 %, depenent del grau de la HP⁶. En un estudi es va observar una supervivència als 5 anys del 30 % amb una pressió arterial pulmonar superior a 40 mmHg i del 10 % en pacients amb un pressió arterial pulmonar superior a 50 mmHg⁴. Una pressió arterial superior a 30 mmHg s'ha establert com a valor llindar indicatiu de mal pronòstic⁴.

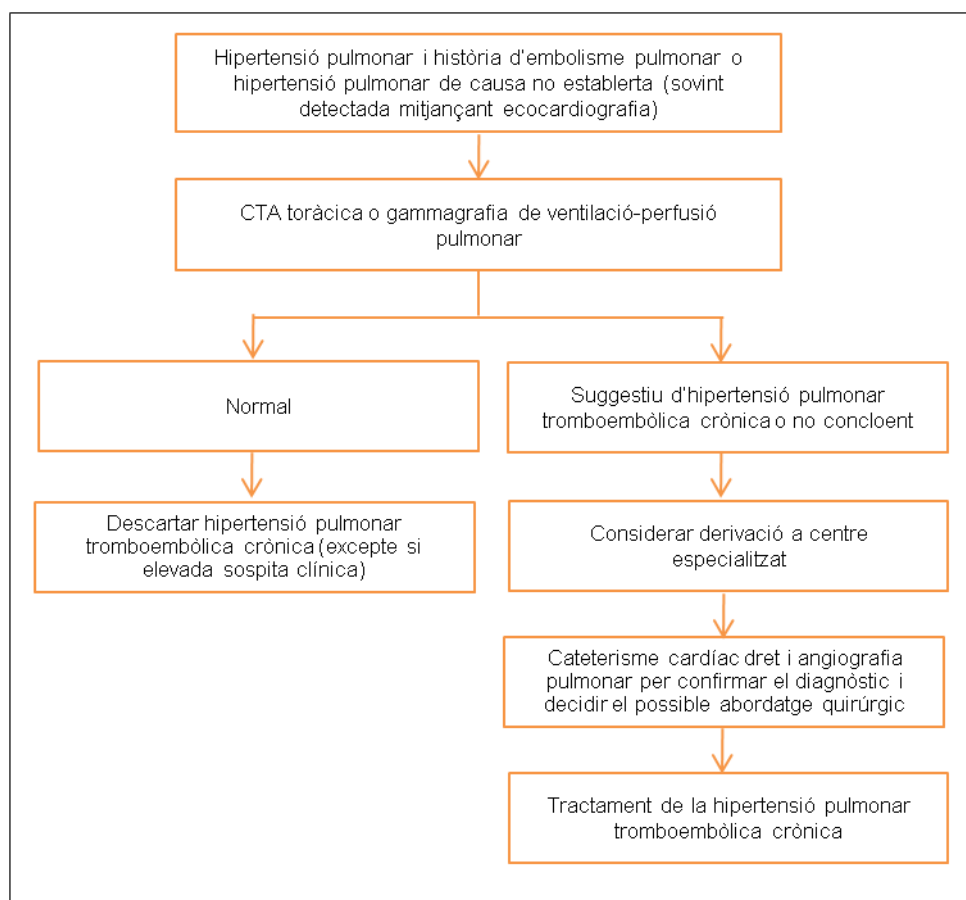
Diagnòstic

Després de l'anamnesi i l'exploració física, en els pacients amb signes i símptomes de HP i una història clínica compatible amb EP o HP inexplicada caldria valorar el diagnòstic de HPTEC mitjançant tests d'imatge. Sovint el primer pas en el diagnòstic de la HPTEC és el diagnòstic de HP que s'acostuma a fer mitjançant ecocardiografia. A la figura 1 es mostra l'algorisme de diagnòstic proposat per Piazza *et al.*

Cal remarcar que, d'acord amb les guies de pràctica clínica, es recomana que tots els pacients diagnosticats de HPTEC siguin avaluats per un comitè multidisciplinari d'un centre on es realitzi la tècnica quirúrgica d'endarterectomia pulmonar.

Cal tenir en compte que hi ha diversos factors que contribueixen al fet que sovint es produeixi un retard en el diagnòstic de la HPTEC. Per una banda, després d'un EP i fins a l'aparició dels primers símptomes pot passar bastant de temps i, a més, aquests símptomes acostumen a ser bastant inespecífics, fet que també dificulta el diagnòstic. D'altra banda, sovint els pacients no presenten un antecedent clínic clar d'EP, de manera que això també complica el diagnòstic de la malaltia^{2,4}.

Figura 1. Algoritme de diagnòstic de la hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica.



CTA: angiografia per tomografia computeritzada. Adaptat de Piazza 2011².

Tractament actual específic de la malaltia

La instauració de tractament anticoagulant, tot i la manca d'assajos aleatoritzats, és el primer pas en el maneig de la HPTEC. L'objectiu és doble: prevenir EP recurrents i evitar la trombosi arteriopulmonar *in situ*^{2,7}. Tanmateix, sembla que la HPTEC també podria desenvolupar-se sense un episodi d'EP previ⁸.

La cirurgia i, més concretament, l'endarterectomia pulmonar és el tractament d'elecció de la HPTEC. A més, és l'únic tractament potencialment curatiu^{2,4,9}.

La supervivència als 5 anys després de l'endarterectomia pulmonar en pacients que han sobreviscut als 3 mesos postcirurgia se situa al voltant del 90 %, amb una millora remarcable de la capacitat funcional i el perfil hemodinàmic^{4,5}.

Tanmateix, no tots els pacients amb HPTEC són candidats a l'endarterectomia pulmonar. Els principals factors que determinen la possibilitat de cirurgia són: l'accessibilitat quirúrgica dels trombus, la gravetat de l'alteració hemodinàmica, la presència de comorbiditats importants o la preferència del pacient⁴. Per exemple, una PVR inferior a 1200 dyn-seg-cm⁻⁵ s'ha associat a millors resultats en la cirurgia².

S'estima que aproximadament un 50-60 % dels pacients amb HPTEC són candidats a cirurgia i que entre un 5-35 % dels pacients sotmesos a cirurgia experimentaran HPTEC persistent o recurrent^{4,9,10}.

El tractament mèdic s'ha de reservar pels pacients que no són candidats a cirurgia o bé en aquells casos que la HPTEC persisteix o és recurrent després de l'endarterectomia. Els beneficis de la teràpia farmacològica amb els fàrmacs disponibles fins ara són relativament modestos en comparació amb els quirúrgics^{2,4}.

Tradicionalment, per al maneig farmacològic de la HPTEC s'han emprat medicaments indicats en el tractament de la HAP com els antagonistes del receptor d'endotelina, els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 o els prostanoides.

- **Antagonistes del receptor d'endotelina:** l'estudi BENEFIT de 16 setmanes de duració (assaig clínic aleatoritzat doble cec, controlat amb placebo) va avaluar l'efecte de bosentan en 157 pacients amb HPTEC inoperable. Bosentan es va associar amb una millora en la PVR però no es van observar millores en la capacitat de l'exercici¹¹.
- **Inhibidors de la fosfodiesterasa 5:** es va realitzar un estudi aleatoritzat, doble cec, controlat amb placebo on es comparava sildenafil amb placebo en un total de 19 pacients amb HPTEC durant 12 setmanes. No es van observar diferències en la capacitat de l'exercici entre grups però sí en la classe funcional de l'ONS o la PVR. En la fase d'extensió als 12 mesos de seguiment sí que es van observar millores en la capacitat de l'exercici⁴.
- **Prostanoides:** existeixen molts pocs estudis en què s'hagi avaluat l'efecte dels prostanoides en pacients amb HPTEC inoperable, la majoria retrospectius o no aleatoritzats⁴.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA^{12,13}

Mecanisme d'acció

Riociguat és un estimulador de la guanilat-ciclasa soluble (GCs), un enzim present en el sistema cardiopulmonar i que actua com a receptor de l'òxid nítric (NO). Quan l'NO s'uneix a la GCs, s'activa la síntesi de la molècula senyalitzadora monofosfat de guanosina cíclica (GMPc).

Riociguat té un doble mecanisme d'acció: sensibilitza la GCs a l'NO endogen mitjançant l'estabilització de la unió NO-GCs i estimula directament la GCs, independentment de l'NO. Restableix la via NO-GCs-GMPc i dóna lloc a un augment de la generació de GMPc.

Indicació

European Medicines Agency (2014): Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la HPTEC en pacients adults amb classe funcional de l'OMS II a III amb:

- HPTEC inoperable,
- HPTEC persistent o recurrent després de tractament quirúrgic per millorar la capacitat per realitzar exercici.

Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP) en pacients adults en monoteràpia o en combinació amb antagonistes dels receptors d'endotelina amb classe funcional II a III de l'OMS per millorar la capacitat per realitzar exercici. S'ha demostrat eficàcia en HAP idiopàtica, HAP hereditària i HAP associada a trastorns del teixit conjuntiu.

U.S. Food and Drug Administration (2013): Adempas® (riociguat) està indicat en el tractament de la HPTEC després de la cirurgia o en pacients amb HPTEC no operable per a millorar la capacitat en l'exercici i la classe funcional de l'OMS.

Adempas® (riociguat) està indicat en pacients amb HAP idiopàtica, hereditària o associada a malalties del teixit connectiu per millorar la capacitat en l'exercici, millorar la classe funcional de l'OMS i retardar l'empitjorament clínic. Aquest informe té per objectiu l'**avaluació de la indicació per a HPTEC**.

Posologia, forma de preparació i administració

Titulació de la dosi

La dosi inicial recomanada és d'1 mg tres cops al dia durant dues setmanes. Els comprimits s'han de prendre tres cops al dia, cada 6-8 hores, aproximadament.

La dosi s'ha d'augmentar amb increments de 0,5 mg tres cops al dia cada dues setmanes fins a un màxim de 2,5 mg tres cops al dia si la pressió arterial sistòlica (PAS) és ≥ 95 mmHg i el pacient no mostra signes o símptomes d'hipotensió.

Si la PAS disminueix per sota de 95 mmHg s'ha de mantenir la dosi sempre que el pacient no presenti signes o símptomes d'hipotensió. Si en algun moment durant la fase de titulació de la dosi la PAS és inferior a 95 mmHg i el pacient experimenta signes o símptomes d'hipotensió, s'ha de reduir la dosi actual en 0,5 mg tres cops el dia.

Dosi de manteniment

S'ha de mantenir la dosi individual establerta excepte si es produeixen signes i símptomes d'hipotensió. La dosi diària màxima total és de 7,5 mg; és a dir, 2,5 mg tres cops al dia.

Interrupció del tractament

Si s'ha d'interrompre el tractament durant tres dies o més, cal reiniciar-lo amb una dosi d'1 mg tres cops al dia durant dues setmanes i després continuar amb la pauta de titulació descrita anteriorment.

Presa amb o sense aliments

Els comprimits es poden prendre, generalment, amb o sense aliments. En pacients propensos a patir hipotensió, com a mesura de precaució, no es recomana alternar la presa d'Adempas® amb i sense aliments degut a l'augment dels nivells plasmàtics màxims de riociguat en dejú en comparació amb la presa després de la ingesta d'aliments.

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA^{9,12,13, 14,15}

Assaigs clínics disponibles

L'evidència que sustenta l'ús de riociguat en pacients amb HPTEC prové de:

- 2 estudis fase II: estudi 12166 i el seu estudi d'extensió.
- 2 estudis fase III: estudi CHEST-1 i el seu estudi d'extensió CHEST-2.

Els estudis fase II eren sense aleatoritzar, oberts i sense grup control, tenien per objectiu la titulació de la dosi òptima i van incloure pacients amb HPTEC i HAP.

S'ha revisat l'estudi CHEST-1, que és l'estudi pivotal per a la indicació avaluada. Es tracta d'un estudi fase III, doble cec, aleatoritzat, multicèntric, controlat amb placebo per a l'avaluació de l'eficàcia i seguretat de riociguat oral en pacients amb HPTEC.

A la taula 1 es descriuen les característiques principals de l'estudi CHEST-1.

Taula 1. Característiques principals de l'estudi CHEST-1

Estudi	CHEST-1 (NCT00855465)
Disseny	Multicèntric Doble cec Aleatoritzat
Duració	16 setmanes
Intervenció	Riociguat 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 mg tres cops al dia
Control	Placebo
Criteris d'inclusió	Pacients de 18 a 80 anys d'edat. Diagnòstic de HPTEC inoperable o diagnòstic de HPTEC persistent o recurrent després de tromboendarctomia pulmonar. TM6M 150 a 450 m PVR >300dyn·s·cm ⁻⁵ mesurada com a mínim 90 dies després de l'inici de l'anticoagulació. En cas de pacients amb HPTEC persistent després de cirurgia mesurada com a mínim 180 dies postcirurgia. PAP >25 mmHg
Criteris d'exclusió	Tractament durant els tres mesos previs amb: antagonistes del receptor d'endotelina, anàlegs de prostaciclina, inhibidors de la fosfodiesterasa 5 o donadors d'òxid nítric.
Variable principal	TM6M (canvi entre el basal i a les 16 setmanes).
Variables secundàries	Canvi en la PVR (canvi entre el basal i a les 16 setmanes). Canvi en el NT-proBNP (canvi entre el basal i a les 16 setmanes). Canvi en la classe funcional de l'OMS ¹ (canvi entre el basal i a les 16 setmanes). Temps fins a l'empitjorament clínic.
Tipus d'anàlisi	Anàlisi per intenció de tractar (ITT).

PVR: resistència vascular pulmonar; TM6M: test de la marxa de 6 minuts; NT-proBNP: prohormona N-terminal del peptid natriurètic cerebral. ¹La classe funcional de l'OMS varia de I a IV, números més elevats indiquen majors limitacions funcionals.

Característiques demogràfiques i clíniques dels pacients inclosos

A la taula 2 es descriuen les principals característiques demogràfiques i característiques clíniques dels pacients inclosos a l'estudi CHEST-1.

Taula 2. Característiques demogràfiques i clíniques estudi CHEST-1

Característica	Placebo (N=88)	Riociguat (N=173)	Total (N=261)
Sexe femení – n (%)	54 (61)	118 (68)	172 (66)
Raça – n (%)			
Caucàsics	65 (74)	120 (69)	185 (71)
Altres	23 (26)	53 (31)	76 (3)
Edat	59±13	59±14	59±14 (22)
Índex de massa corporal (kg/m ²)	28±5	27±6	27±6 (4)
HPTEC – n (%)			
Inoperable	68 (77)	121 (70)	189 (72)
Postquirúrgica	20 (23)	52 (30)	72 (28)
Classe funcional OMS ¹ – n (%)			
I	0	3 (2)	3 (1)
II	25 (28)	55 (32)	80 (31)
III	60 (68)	107 (62)	167 (64)
IV	2 (2)	8 (5)	10 (4)
Desconegut	1 (1)	0	1 (<1)

¹ La classe funcional de l'OMS varia de I a IV, números més elevats indiquen majors limitacions funcionals.

Característiques principals de l'estudi CHEST-1

El diagnòstic de HPTEC previ a l'aleatorització es va fer mitjançant dos o més proves d'imatge: angiografia pulmonar, escàner de ventilació-perfusió, tomografia computeritzada helicoidal o angiografia per ressonància magnètica.

Els pacients es van aleatoritzar en una ràtio 2:1 per rebre riociguat tres cops al dia (TID) o placebo TID. Les primeres 8 setmanes es feia la titulació individualitzada de la dosi (1 a 2,5 mg TID) d'acord amb la pressió arterial sistòlica (PAS). La fase de titulació seguia amb una fase de manteniment també de 8 setmanes, completant un total de 16 setmanes de tractament. Els pacients que completaven les 16 setmanes de tractament, eren candidats a l'estudi d'extensió CHEST-2.

Al final de l'estudi un 77 % dels pacients estaven rebent la dosi màxima de riociguat (2,5 mg TID), amb el 12 %, 6 %, 4 % i un 1 % rebent 2, 1,5, 1 i 0,5 mg TID, respectivament.

Es van incloure un total de 261 pacients, 173 al grup de riociguat i 88 al grup placebo. Els grups estaven ben balancejats i no es van observar diferències entre ells. Majoritàriament, els pacients inclosos presentaven una classe funcional III de l'OMS (64 %), seguits dels que tenien una classe funcional II (31 %). La majoria de pacients tenien diagnòstic de HPTEC inoperable (72 %) i la resta (28 %) presentaven HPTEC persistent o permanent després de tromboendarctomia pulmonar.

Les pèrdues van ser d'un 6,9 % (18 pacients), 13 en el grup tractat amb riociguat. Tanmateix, les taxes d'abandonament per efectes adversos (2,3 % per braç) i per mort (1,1 % riociguat vs. 2,3 % placebo) van ser comparables entre els dos grups.

La variable principal va ser la diferència en el TM6M entre el basal i la setmana 16 de tractament. Les variables secundàries principals van ser el canvi en la resistència vascular pulmonar (PVR), en els nivells del pèptid NT-proBNP, i en la classe funcional de l'OMS.

També es va mesurar el temps fins a l'empitjorament clínic (TTCW) definit com: mort, necessitat de transplantament cardíac o pulmonar, necessitat d'endarterectomia pulmonar

de rescat per empitjorament persistent de la hipertensió pulmonar, hospitalització per empitjorament persistent de la hipertensió pulmonar, disminució persistent de més del 15 % del TM6M des del basal o de més del 30 % des de l'última mesura, empitjorament persistent en la classe funcional de l'OMS.

Altres variables secundàries analitzades van ser l'índex de dispnea de Borg, el test de qualitat de vida EQ-5D i l'índex Living with Pulmonary Hypertension (LPH).

Resultats d'eficàcia de l'estudi CHEST-1

VARIABLE PRINCIPAL

Canvi en el TM6M

Es va observar una millora estadísticament significativa en el TM6M en el grup tractat amb riociguat respecte a placebo entre el basal i la setmana 16 d'acord amb l'anàlisi per ITT (45,7 m; IC 95 %: 24,7 a 66,6 m; $p < 0,0001$).

A la taula 3 es descriuen els resultats per a la variable principal d'acord amb la classe funcional de l'OMS, el diagnòstic de HPTEC (inoperable o postquirúrgica) a la setmana 16.

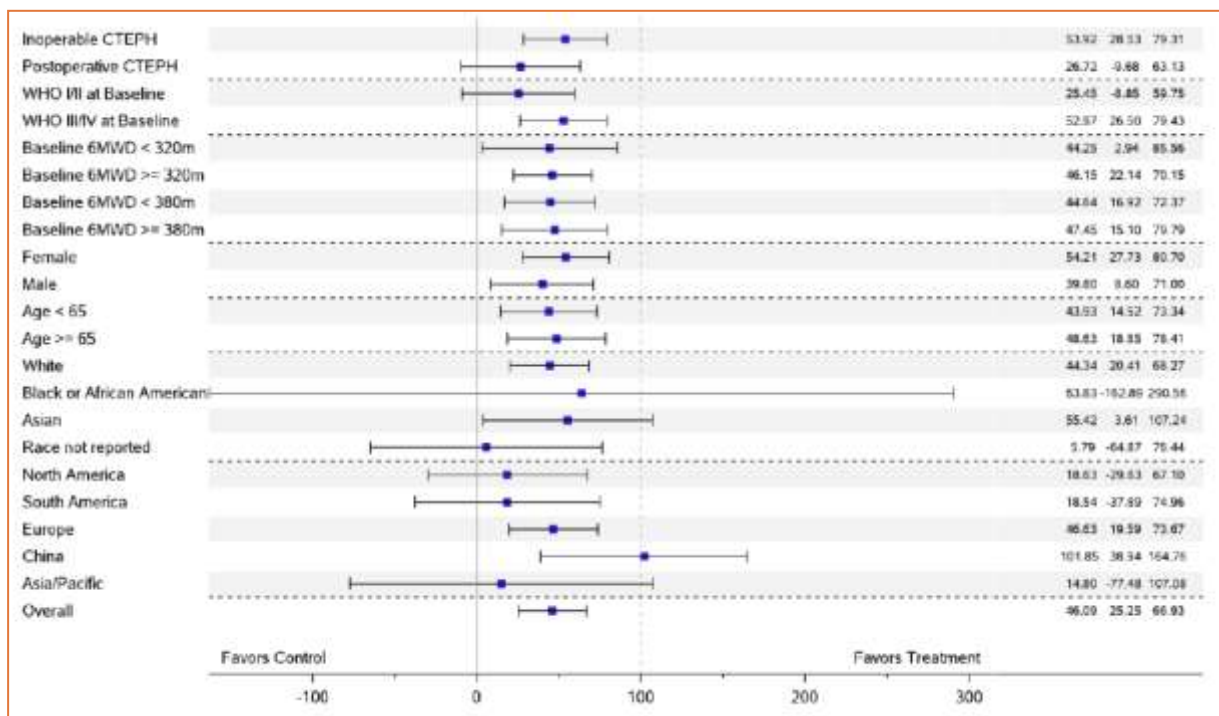
Taula 3. Resultats d'eficàcia de la variable principal TM6M de l'estudi CHEST-1 (ITT) a la setmana 16

Població completa	Riociguat (n=173)	Placebo (n=88)
Valor basal (m) [DE]	342 [82]	356 [75]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	39 [79]	-6 [84]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	46 25 a 67 [$<0,0001$]	
Població de pacients amb CF III	Riociguat (n=107)	Placebo (n=60)
Valor basal (m) [DE]	326 [81]	345 [73]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	38 [75]	-17 [95]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	56 29 a 83	
Població de pacients amb CF II	Riociguat (n=55)	Placebo (n=25)
Valor basal (m) [DE]	387 [59]	386 [64]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	45 [82]	20 [51]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	25 -10 a 61	
Població de pacients amb HPTEC inoperable	Riociguat (n=121)	Placebo (n=68)
Valor basal (m) [DE]	335 [83]	351 [75]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	44 [84]	-8 [88]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	54 29 a 79	
Població de pacients amb HPTEC postquirúrgica	Riociguat (n=52)	Placebo (n=20)
Valor basal (m) [DE]	360 [78]	374 [73]
Canvi mig respecte al valor basal (m) [DE]	27 [68]	1,8 [73]
Diferència ajustada amb placebo (m) IC 95 % [valor de p]	27 -10 a 63	

En el subgrup de pacients amb classe funcional III de l'OMS i en pacients amb HPTEC inoperable, riociguat va demostrar superioritat estadísticament significativa a placebo. Tanmateix, en els pacients amb classe funcional II de l'OMS o en pacients amb HPTEC persistent postquirúrgica, les diferències amb el grup placebo no van ser estadísticament significatives.

A la figura 2 es mostren els resultats de l'anàlisi de subgrups per la variable principal TM6M.

Figura 2. Resultats de l'anàlisi de subgrups per a la variable principal TM6M.



Variables secundàries

CANVI EN LA PVR

Riociguat va demostrar ser superior de forma estadísticament significativa en la disminució de la PVR, amb una reducció aproximada del 30 % respecte al valor basal (-246 dyn·s·cm⁻⁵ IC 95 %: -303 a -190 p<0,001).

La millora observada en la PVR va ser consistent amb la millora observada en altres paràmetres hemodinàmics com el cabal cardíac amb diferències significatives respecte a placebo (0,9 l/min IC 95 %: 0,6 a 1,1 p<0,001) però sense canvis clínicament rellevants en el ritme cardíac (EPAR).

Es va fer una anàlisi de subgrups igual que per a la variable principal per a la millora en la PVR. En els pacients amb HPTEC persistent postoperatòria les diferències en la PVR van ser menors (-153,9 dyn·s·cm⁻⁵ en el grup de riociguat vs -11,0 dyn·s·cm⁻⁵ en els que van rebre placebo) respecte als pacients amb HPTEC inoperable (-257,1 dyn·s·cm⁻⁵ amb riociguat vs 33,4 en el grup placebo).

CANVI EN EL PÈPTID NT-PROBNP

També es van observar diferències estadísticament significatives en els valors del pèptid NT-proBNP a favor de riociguat (-444 pg/ml IC 95 %: -843 a -45 p<0,001).

CANVI EN LA CLASSE FUNCIONAL DE L'OMS

La majoria de pacients en ambdós braços de tractament no van experimentar canvis en la seva classe funcional de l'OMS. Així, un 62 % dels pacients tractats amb riociguat (n=107) i un 78 % dels del grup placebo (n=68) es van mantenir en la mateixa classe funcional.

Tanmateix, més pacients en el grup tractat amb riociguat van experimentar millores en la seva classe funcional amb diferències significatives respecte a placebo (32,3 % vs. 14,9 % p=0,0026).

L'empitjorament en la classe funcional de l'OMS es va observar en un 5 % dels pacients del grup tractat amb riociguat (n=9) respecte al 7 % que van fer-ho en el braç de placebo (n=6).

TEMPS FINS A L'EMPITJORAMENT CLÍNIC (TTCW)

No es van observar diferències estadísticament significatives en la incidència d'esdeveniments relacionats amb l'empitjorament clínic entre els pacients tractats amb riociguat i el grup placebo (2 % vs. 6 %, respectivament; p=0,17).

Si l'anàlisi del TTCW es feia amb la definició d'aquesta variable establerta pel CHMP, tampoc demostrava diferències estadísticament significatives entre els dos grups (1,7 % riociguat vs. 5,7 % placebo p=0,09).

ALTRES VARIABLES SECUNDÀRIES

A l'estudi CHEST-1 es van analitzar altres variables relacionades amb la qualitat de vida: l'índex de dispnea de Borg, el test de qualitat de vida EQ-5D i el qüestionari LPH.

Es van observar millores estadísticament significatives en l'índex de dispnea de Borg (disminució de 0,8 punts en el grup de riociguat respecte a un augment de 0,2 punts en el braç de placebo p=0,004) i en el qüestionari EQ-5D (diferència de 0,13 punts IC 95 %: 0,06 a 0,21 p<0,001). En l'índex LPH no es van observar diferències. Tanmateix, tenint en compte l'anàlisi jeràrquica de variables preespecificada, com que no es van observar diferències en el TTCW aquestes variables es van considerar exploratòries.

A la taula 4 es resumeixen els resultats de les variables secundàries principals.

Taula 4. Resultats de les variables secundàries principals de l'estudi CHEST-1

Variable	Diferència mitja vs. placebo	IC 95 %	Valor p
PVR (dyn.s.cm ⁻³)	-246	(-303 a -190)	<0,0001*
NT-proBNP (pg/ml)	-444	(-843 a -45)	<0,0001*
Millora en la classe funcional de l'OMS	32,9 % riociguat 14,9 % placebo	N/A	0,0026*
TTCW	2 % riociguat 6 % placebo	N/A	0,1724
Escala de dispnea de Borg	-0,8 riociguat 0,2 placebo	N/A	0,0035**
Qüestionari EQ-5D	0,13	(0,06 a 0,21)	<0,0001**
Qüestionari LPH	-5,76	(-10,45 a -1,06)	0,1220

*Diferències estadísticament significatives. **No es pot establir significació estadística segons l'anàlisi jeràrquica de les variables.

Estudi de suport CHEST-2

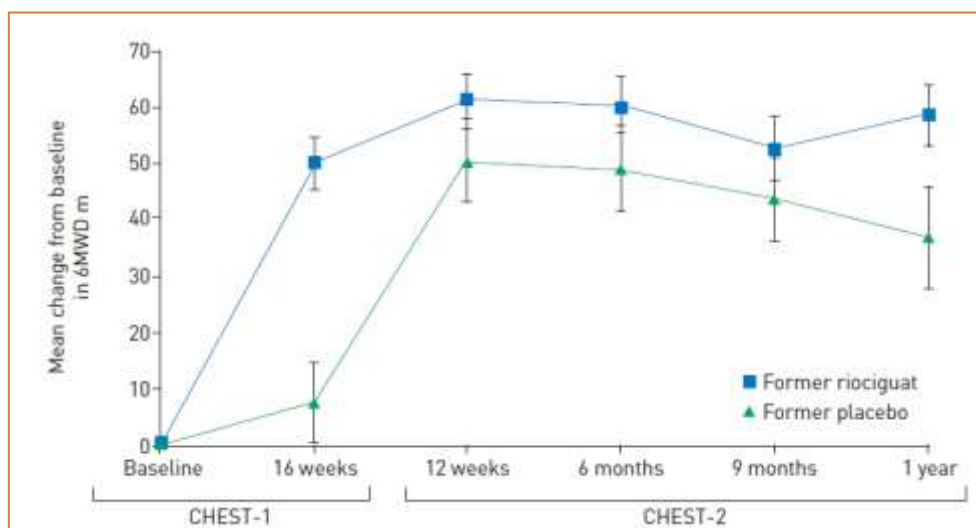
Els pacients que completaven l'estudi CHEST-1 eren elegibles per a la inclusió a l'estudi a CHEST-2 per a l'avaluació de la seguretat i eficàcia a llarg termini de riociguat. Es tracta d'un estudi fase III, no aleatoritzat d'un sol braç, obert i multicèntric. Aquest estudi ha finalitzat el reclutament i es disposa de les dades publicades a un any. La finalització de l'estudi està prevista per al juny de 2016.

237 pacients de l'assaig CHEST-1 van ser inclosos a l'estudi d'extensió i 211 segueien en tractament als 12 mesos. La variable principal de l'estudi era la seguretat i tolerància de riociguat. El TM6M i la classe funcional de l'OMS es van avaluar com a variables exploratòries d'eficàcia.

Al cap d'un any el 90 % dels pacients rebien la dosi màxima de riociguat. A l'inici del CHEST-2 tots els pacients estaven en tractament amb riociguat en monoteràpia. Dels 157 pacients tractats als 12 mesos un 92 % no van requerir cap altre fàrmac. 12 pacients van requerir l'addició d'un antagonista del receptor d'endotelina o un prostanoid.

Les millores observades en el TM6M a l'estudi CHEST-1 es mantienien al cap d'un any de tractament (figura 3). Als 12 mesos de l'inici de l'estudi CHEST-2 la mitjana en el TM6M va ser de $+51 \pm 62$ m (mitjana \pm SD) ($n=172$). En els pacients que havien rebut riociguat a l'assaig CHEST-1 va ser de $+59 \pm 58$ m ($n=114$), mentre que en els que havien estat assignats a placebo va ser de $+37 \pm 69$ m ($n=58$). Al 12 mesos, un 47 % dels pacients havien experimentat millora en la classe funcional de l'OMS, un 50 % es mantienien en la mateixa i un 3 % van empitjorar la seva classe funcional.

Figura 3. Canvis en el TM6M observat a l'estudi CHEST-2 a 12 mesos.



En les anàlisis de sensibilitat de dades perdudes les millores en el TM6M i en la classe funcional de l'OMS van ser inferiors però sense afectar la interpretació global dels resultats.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

ESTUDI PIVOTAL CHEST-1

L'estudi pivotal CHEST-1 és de bona qualitat amb un baix risc de biaix i un nivell d'evidència 1++ (segons els instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]).

Concretament:

- L'aleatorització i l'encobriment de la seqüència d'aleatorització de l'estudi es consideren correctes.
- Es tracta d'un estudi doble cec on es compara riociguat amb placebo. Tot el personal involucrat en l'estudi va estar cegat.
- La definició de HPTEC inoperable es considera adequada.
- Tenint en compte que no es disposa de cap altre fàrmac aprovat per a la HPTEC, el comparador es considera correcte.
- La mida de la mostra es considera adequada per detectar la diferència ajustada amb placebo de 30 m en el TM6M predefinida.
- El seguiment dels pacients es descriu correctament. El 92 % dels pacients tractats amb riociguat i el 94 % dels assignats a placebo van completar l'estudi.
- L'anàlisi estadístic es va fer per intenció de tractar (ITT).
- La variable principal canvi en el TM6M es considera acceptable tenint en compte que la indicació es limita a la millora de la capacitat en l'exercici. Tanmateix, s'hauria considerat més adequada una variable més dura per poder avaluar resultats clínics.
- Les variables secundàries es consideren correctes, però s'hauria preferit que en la jerarquització es prioritzés la variable TTCW. A més, alguns dels paràmetres escollits per a definir aquesta variable tampoc es consideren del tot correctes. Hauria estat preferible escollir la definició de TTCW establerta a les *guidelines* de l'EMA.

ESTUDI DE SUPORT CHEST-2

L'estudi de suport CHEST-2 és un estudi d'extensió, obert i sense grup control, per la qual cosa els resultats són descriptius sense una anàlisi comparativa.

Rellevància clínica dels resultats

Tradicionalment, pel maneig farmacològic de la HPTEC s'han emprat antagonistes del receptor d'endotelina com el bosentan, o inhibidors de la fosfodiesterasa 5 com el sildenafil, indicats per al tractament de la HAP. Tanmateix, existeixen molt pocs estudis aleatoritzats en pacients amb HPTEC i majoritàriament amb resultats on s'ha observat un benefici clínic escàs.

Riociguat és el primer fàrmac amb indicació específica per al tractament de la HPTEC. Les dades principals d'eficàcia i seguretat de riociguat en la HPTEC provenen de l'estudi pivotal CHEST-1 i el seu estudi d'extensió CHEST-2.

En l'estudi CHEST-1 el tractament amb riociguat es va associar amb una millora significativa i clínicament rellevant en el TM6M des del basal fins a la setmana 16 de tractament en comparació amb placebo (45,7 m). A l'estudi es va predefinir una diferència mínima ajustada amb placebo de 30 m. La diferència mínima clínicament rellevant en el TM6M no s'ha definit

clarament. Els diferents estudis consideren com a interval clínicament rellevant un canvi entre 31 i 42 m^{23,24,25}.

El TM6M s'ha emprat com a variable subrogada d'esdeveniments clínics en nombrosos assaigs clínics en pacients amb HAP i està acceptada a les guies d'investigació clínica de l'EMA per aquesta patologia. Tanmateix, alguns estudis suggereixen que la validesa d'aquesta variable és relativa i que caldrien més estudis per esclarir la seva relació amb els esdeveniments clínics o la supervivència global²².

Tot i que la variable es considera adequada quan la indicació es limita a la millora en la capacitat de l'exercici, l'EMA va suggerir al laboratori titular que hauria estat més convenient emprar una altra variable que permetés obtenir dades de l'efecte de riociguat sobre morbi-mortalitat en pacients amb HPTEC com, per exemple, el TTCW. En tot cas, també s'hauria considerat més adient que tot i analitzar-la com a variable secundària, el TTCW s'hagués prioritzat en la jerarquitjació de les variables secundàries.

A més, l'EMA tampoc va considerar del tot robusta la definició del TTCW, ja que incloïa paràmetres com la necessitat de transplantament cardíac o pulmonar que poden variar en funció dels països, o, per exemple, tampoc quedava clara com s'establiria la necessitat d'una teràpia addicional. A més, tampoc es consideraven deterioraments transitoris de l'estat clínic que poden implicar hospitalitzacions de curta duració.

Amb tot això, cal tenir present que no es van observar diferències estadísticament significatives per a la variable TTCW entre riociguat i placebo. La curta durada de l'estudi seria una de les causes que podria justificar aquest resultat. En el procés d'autorització, el laboratori va argumentar que l'anàlisi del TTCW es va fer a partir del primer esdeveniment i que per tant alguns casos de mortalitat van quedar-ne exclosos. Tanmateix, l'anàlisi del TTCW amb la definició establerta pel CHMP tampoc va demostrar diferències estadísticament significatives entre els dos grups.

Tot i que l'estudi CHEST-2 tenia com a objectiu principal l'avaluació de la seguretat i la tolerància de riociguat a llarg termini, en van realitzar anàlisis exploratòries d'eficàcia (TM6M, millora en classe funcional de l'OMS, etc.). Tenint en compte els resultats publicats, sembla que l'eficàcia de riociguat es mantenia als 12 mesos de tractament.

Eficàcia de riociguat en pacients amb HPTEC inoperable vs. HPTEC persistent o recurrent després de cirurgia

El 72 % dels pacients inclosos a l'estudi CHEST-1 tenia HPTEC inoperable mentre que un 28 % presentava HPTEC persistent o recurrent després d'endarterectomia pulmonar.

En l'anàlisi de subgrups de la variable principal es va veure que els resultats en la població amb HPTEC inoperable eren concordants amb els globals, amb una millora respecte a placebo en el TM6M i superiors en termes absoluts als resultats obtinguts en la població agrupada. Ara bé, en els pacients amb HPTEC persistent o recurrent després d'endarterectomia pulmonar, les diferències observades en el TM6M no van ser ni estadísticament significatives ni clínicament rellevants, però els valors absoluts finals assolits en el TM6M van ser similars entre els dos grups i propers als 380 m, fet considerat com un objectiu del tractament⁸.

Respecte a les variables secundàries, tot i que en ambdós grups es van observar millores, l'efecte de riociguat en la PVR també va ser superior en els pacients amb HPTEC inoperable que en els pacients amb HPTEC postoperatòria. Respecte al canvi en la classe funcional de l'OMS no es van veure diferències entre aquests dos subgrups. I pel que fa al canvi en el pèptid NT-proBNP, tot i que els resultats eren favorables, no es pot considerar com a variable subrogada de benefici clínic.

En el procés d'autorització, el laboratori va atribuir les diferències observades entre els pacients amb HPTEC inoperable i els pacients amb HPTEC persistent o recurrent després de cirurgia a les diferències en les característiques basals d'aquests, com per exemple la PVR o la localització del trombe. És a dir, que tenien un estat clínic inicial menys greu.

Tenint en compte això, els resultats positius globals, la major variabilitat esperada en l'anàlisi de subgrups i els resultats obtinguts en diferents variables secundàries, l'EMA no va considerar adient excloure de la indicació els pacients amb HPTEC persistent o recurrent després d'endarterectomia.

Eficàcia de riociguat segons la classe funcional de l'OMS

La majoria de pacients inclosos a l'estudi CHEST-1 presentaven una classe funcional III de l'OMS (64 %) mentre que un 31 % tenien una classe funcional II a l'inici del tractament.

En els pacients amb una classe funcional III els canvis en el TM6M van ser significatius i clínicament rellevants respecte a placebo. En canvi, en els pacients amb una classe funcional II de l'OMS les diferències observades no van ser ni estadísticament significatives ni clínicament rellevants. A més, tampoc es van observar millores en la classe funcional o en el TTCW, encara que no es van veure diferències entre les classes II i III en la millora de la PVR o el NT pro-BNP. Tanmateix, l'estudi no estava dissenyat per mostrar diferències estadístiques en subgrups.

Per intentar determinar l'efecte de riociguat en els pacients amb una classe funcional II de l'OMS, l'EMA va demanar al laboratori una anàlisi post-hoc dels estudis PATENT-1 i CHEST-1 però no es van obtenir resultats consistents, amb intervals de confiança molt amplis. Tanmateix, l'EMA no va considerar oportú excloure de la indicació els pacients amb una classe funcional II de l'OMS.

En l'informe EPAR aquesta decisió es justifica per diversos motius. Per una banda consideren que els resultats obtinguts es podrien explicar, en part, per les respostes elevades en el grup placebo o el poc marge de millora en aquest subgrup de pacients menys greus. A més, consideren que un dels objectius del tractament és mantenir els pacients en la classe funcional II i que és poc plausible pensar que riociguat només actuï en els pacients més greus. Per tant, consideren que el riociguat també pot beneficiar pacients amb una classe funcional II. A més, consideren que l'exclusió d'aquests pacients de la indicació només contribuiria a un augment de l'ús *off-label* del fàrmac en aquesta població.

No es disposa d'informació de l'eficàcia i seguretat de riociguat amb pacients amb HPTEC en les classes funcionals I i IV de l'OMS.

Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions per al tractament de la HPTEC

Les guies de pràctica clínica disponibles pel maneig i tractament de la HP inclouen recomanacions per al tractament de la HPTEC^{8,16}. Recomanen l'endarterectomia pulmonar com el tractament d'elecció i consideren que el maneig farmacològic s'ha de reservar per als pacients en què l'opció quirúrgica no és possible. Tanmateix, aquestes guies són anteriors a la comercialització de riociguat, i per tant no el contempnen com a opció terapèutica.

La Societat Europea de Cardiologia (ESC), avalada per la Societat Europea de Respiratori (ERS), ha publicat recentment una guia sobre el diagnòstic i maneig de l'embolisme pulmonar agut que inclou un apartat específic per a la HPTEC, ja que constitueix una complicació a llarg termini de l'embòlia pulmonar. Les guies recomanen el tractament amb riociguat en pacients amb HPTEC simptomàtics que hagin estat classificats com inoperables (per un grup d'experts en HPTEC o un cirurgià experimentat en endarterectomia pulmonar) o en pacients amb HPTEC persistent/recurrent després del tractament quirúrgic²⁶.

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM (SMC)¹⁷:

En una recent avaluació de riociguat, l'SMC ha aprovat l'utilització de riociguat en aquells pacients amb HPTEC en què els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 es consideren inadequats, no es toleren o són inefectius.

L'avaluació de riociguat en aquest posicionament es fa d'acord amb la sol·licitud del laboratori titular. En el seu informe l'SMC remarca que l'evidència disponible de riociguat no coincideix amb la població diana indicada en la sol·licitud. Tanmateix, la sol·licitud es basa en el fet que el National Health Service situa els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 com a tractament de primera línia de la HPTEC.

A més, cal tenir en compte que els inhibidors de la fosfodiesterasa 5 no estan indicats en el tractament de la HPTEC.

COMMON DRUG REVIEW (CDR)¹⁸:

Recomana la utilització de riociguat per al tractament de la HPTEC inoperable o la HPTEC persistent o recurrent després d'endarterectomia en pacients adults amb classe funcional de l'OMS II o III sempre que:

- Riociguat sigui prescrit per un metge amb experiència en el diagnòstic i tractament de la HPTEC.
- Es produeixi una reducció en el preu proposat.

AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ (ANSM)¹⁹:

Riociguat està sotmès a un procediment d'autorització temporal contemplat a França per a medicaments orfes, sense tractament autoritzat alternatiu i que es preveu que aportin un benefici clínic.

AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH. THERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION²⁰:

Recomana riociguat en pacients amb HPTEC inoperable o HPTEC persistent o recurrent després de cirurgia en les classes funcionals II, III o IV.

AVALUACIÓ DE LA SEURETAT^{9,12,13, 14}

Riociguat pertany a una nova classe farmacològica, per la qual cosa no existeix experiència de seguretat prèvia. Per a l'avaluació de la seguretat de riociguat es disposa dels resultats dels estudis CHEST-1 i PATENT-1 així com les dades agregades d'ambdós estudis, tenint en compte que inclouen poblacions en certa manera comparables. Així es troben disponibles les dades controlades de 490 pacients tractats amb riociguat i 214 amb placebo.

La seguretat a llarg termini de riociguat està sent avaluada en els estudis d'extensió CHEST-2 per la HPTEC i PATENT-2 per a la HAP. Aquests estudis estan en curs, i es disposa de dades publicades a un any.

Efectes adversos

Els perfil d'efectes adversos observat en els estudis controlats amb placebo està en relació amb l'acció vasodilatadora del fàrmac. En concret, els esdeveniments adversos notificats amb més freqüència en els pacients tractats amb riociguat respecte al grup placebo van ser: cefalea (26,9 % vs. 17,3 %), marejos (19,25 % vs. 12,1 %), dispèpsia (17,8 % vs. 7,9 %), edema perifèric (17,3 % vs. 15 %), nàusees (14,1 % vs. 10,7 %) i hipotensió (8,8 % vs. 2,8 %).

En les poblacions agregades dels dos estudis pivotals, un 2,9 % dels pacients tractats amb riociguat (n=14) i un 5,1 % dels del grup placebo van abandonar el tractament per efectes adversos.

La incidència d'esdeveniments adversos als estudis d'extensió va ser del 91 %. Els més freqüents van ser nasofaringitis (21 %), marejos (18 %), edema perifèric (17 %), diarrea (13 %), tos (13 %), cefalea (13 %), nàusees (11 %) i dispèpsia (10 %).

La taxa d'esdeveniments adversos per 100 persones-any va ser inferior en la fase d'extensió que en els estudis pivotals, fet que indicaria certa adaptació als canvis hemodinàmics causats per riociguat. Tanmateix, la taxa d'hipertensió pulmonar com a efecte advers va augmentar de 2 esdeveniments/100 persones-any en els estudis a curt termini en el grup de riociguat (4 esdeveniments/100 persones-any en el grup placebo) a 7 esdeveniments/100 persones-any en la fase d'extensió.

Efectes adversos greus

La incidència d'efectes adversos greus en la població agregada d'ambdós estudis pivotals (CHEST-1 i PATENT-1) va ser d'un 15 % en els pacients tractats amb riociguat i d'un 17 % en els de placebo. Les reaccions adverses greus més freqüents (incidència ≥ 1 %) van ser síncope (1,4 % [7/490] riociguat vs. 3,7 % [8/214] placebo), fracàs cardíac dret (2,2 % [11/490] riociguat vs. 1,9 % [4/214] placebo) i hemoptisi (1,0 % [5/490] riociguat vs. 0 % [0/214] placebo).

En concret, a l'estudi CHEST-1, la hipertensió pulmonar greu (1,2 % [2/173] vs. 0 % [0/88]) i la insuficiència respiratòria greu (1,2 % [2/173] vs. 0 % [0/88]) van ser més freqüents en el grup de riociguat que en de placebo.

Tot i que la incidència d'efectes adversos greus es considera semblant en ambdós grups, l'hemoptisi (n=5) i la fallida renal aguda (n=3) van aparèixer exclusivament al grup de riociguat en les poblacions agregades dels estudis pivotals.

En els estudis d'extensió a llarg termini el nombre d'efectes adversos greus en els pacients tractats amb riociguat va ser de 65 per a cada 100 persones-any. Mentre que en els estudis pivotals aquesta taxa va ser de 92 adversos greus per cada 100 persones-any tractades amb riociguat respecte a 103 en el grup de placebo.

Els efectes adversos greus observats amb major freqüència en els estudis a llarg termini van ser síncope (5,4 %), HAP (4,5 %), fracàs cardíac dret (4,1 %), hipertensió pulmonar (2,9 %), cateterització cardíaca (2,7 %) i pneumònia (2,0 %).

Risc de sagnat

La incidència global de sagnat va ser comparable entre els pacients tractats amb riociguat i els del grup placebo (15,7 % [77/490] vs. 14,5 % [33/214]). La majoria de casos es van resoldre. Tanmateix, els casos de sagnat greu (12/490 [2,4 %]), mort relacionada amb hemorràgia (2/490 [0,4 %]) o els abandonaments del tractament per sagnat (2/490 [0,4 %]) es van reportar exclusivament en el grup tractat amb riociguat.

Més concretament, 10/490 pacients tractats amb riociguat (2 %) van presentar hemoptisi, dels quals en 5 es va considerar greu i un va morir. En els estudis a llarg termini, 21/557 van presentar aquest efecte advers, en 7 dels quals es va considerar greu. Val a dir que la taxa d'hemoptisi per 100 pacients tractats i any va disminuir durant la fase d'extensió (9 casos en els estudis pivotals i 5 casos en el període d'extensió entre els pacients tractats amb riociguat). Van aparèixer 3 casos d'hemorràgia pulmonar en els estudis d'extensió (3/642, 0,5 %) i en tots tres casos van ser mortals.

Mortalitat

En la població agregada dels estudis pivotals CHEST-1 i PATENT-1, un 3,3 % dels pacients assignats a placebo (n=7/214) van morir respecte a l'1,0 % que van fer-ho en el grup tractat amb riociguat (n=5/490).

A l'estudi CHEST-1 va haver-hi dues morts en el grup de riociguat (1 per insuficiència cardíaca i 1 per insuficiència renal aguda) i 3 en el grup placebo (2 per aturada cardíaca i 1 per insuficiència cardiorespiratòria).

La majoria de morts observades durant les fases d'extensió es van associar a progressió de la malaltia. Es van reportar 23/557 morts (4,1 %) en la població agregada dels estudis d'extensió (mitjana de tractament de 14 mesos). En concret, les causes associades als casos de mort van ser: fracàs cardíac dret (1), insuficiència cardíaca crònica (1), fallida

cardíaca (1), hipertensió pulmonar (5), HAP (3), pneumònia (2), hemorràgia pulmonar (3), aturada cardíaca (3), mort sobtada (1), xoc cardiogènic (1) i xoc (1).

Pla de Gestió de Riscos

El Pla de Gestió de Riscos de l'EMA es contemplen com a riscos potencials de riociguat: sagnat, toxicitat embrionària i fetal, errors de medicació, fracàs renal, ús *off-label* en pacients menors de 18 anys, tractament en pacients amb fibril·lació auricular prèvia, canvis ossis i fractures i ús en pacients fumadors actius.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials

Contraindicacions

- Administració concomitant amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (ex: sildenafil, tadalafíl, vardenafíl).
- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C).
- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients.
- Embaràs.
- Administració concomitant amb nitrats o amb donador d'òxid nítric en qualsevol forma.
- Pacients amb pressió arterial sistòlica <95 mmHg a l'inici del tractament.

Poblacions especials

Població pediàtrica

No s'ha establert la seguretat i eficàcia de riociguat en nens i adolescents menors de 18 anys.

En els estudis preclínic es van veure afectacions de l'os en creixement.

Pacients d'edat avançada

En pacients d'edat avançada (>65 anys) existeix un major risc d'hipotensió; per tant, cal tenir major precaució durant el procés de titulació individual de la dosi.

Pacients amb insuficiència hepàtica

No s'ha estudiat riociguat en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C). En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (Child-Pugh B) es va observar una major exposició al fàrmac.

Pacients amb insuficiència renal

Les dades de pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min) són limitades i no es disposa de dades en pacients amb diàlisi. Per tant, no es recomana el seu ús en aquesta població.

En els pacients amb insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina 30-50 ml/min) es va veure una exposició més elevada al fàrmac. Existeix un major risc d'hipotensió en pacients amb insuficiència renal, per la qual cosa cal procedir amb precaució durant la titulació individual de la dosi.

Fumadors

Les concentracions plasmàtiques de riociguat en fumadors estan reduïdes en comparació amb els pacients no fumadors.

Interaccions

- Nitrats: l'administració conjunta de riociguat amb nitrats en potencia l'efecte hipotensor, per la qual cosa se'n contraindica l'ús concomitant.
- Inhibidors de la fosfodiesterasa 5: l'administració conjunta de riociguat amb inhibidors de la fosfodiesterasa 5 en potencia l'efecte hipotensor, per la qual cosa se'n contraindica l'ús concomitant.
- Warfarina/acenocumarol: l'administració de warfarina amb riociguat no va alterar el temps de protrombina induït per l'anticoagulant. Tampoc s'espera que l'ús concomitant amb altres derivats cumarínics alteri el temps de protrombina.
- Àcid acetilsalicílic: riociguat no va augmentar el temps de sagnat causat per l'àcid acetilsalicílic ni va afectar l'agregació plaquetària en humans.

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No es disposa de dades de cost-efectivitat de l'administració de riociguat en pacients amb HPTEC.

Cost del tractament amb Adempas® a Catalunya (impacte pressupostari)

Segons un estudi realitzat entre els anys 2007 i 2008⁵ a Espanya la prevalença de HPTEC és de 3,2 casos per MAI (majors de 14 anys), el que suposa uns 127 casos a Espanya, dels quals 20 correspondrien a Catalunya.

Tanmateix, segons dades més recents encara no publicades i coincidents amb l'experiència dels experts clínics consultats, la prevalença de HPTEC seria considerablement superior. Concretament, les xifres serien de 8,9 casos per MAI. Així, hi hauria uns 354 casos a l'Estat espanyol i 56 a Catalunya.

La proporció de pacients amb HPTEC operable i no operable és variable segons l'entorn, ja que ve condicionada per l'experiència dels cirurgians. Segons dades publicades a Espanya i Europa, el ràtio de pacients operats varia entre un 30-60 %^{5,21}. Segons dades d'un hospital de referència a Catalunya, la taxa d'operacions és del 45 %. Així, tenint en compte aquestes últimes dades, aproximadament uns 30 pacients amb HPTEC no serien operables i serien candidats a rebre riociguat.

El percentatge de pacients que pateixen HPTEC persistent o recurrent després de la cirurgia se situa entre el 10 i el 15 %¹³. No obstant això, segons dades aportades per un hospital de referència a Catalunya el 38 % dels pacients operats reben algun tractament per hipertensió pulmonar residual, que equivaldria a uns 10 pacients. Així, s'estima que a Catalunya hi ha uns **40 pacients** tributaris a tractament amb riociguat.

Taula 8. Cost del riociguat a Espanya

Principi actiu (nom comercial)	Presentació	PVL unitari de facturació*	Posologia recomanada**	Cost del tractament diari	Cost del tractament anual
Riociguat (Adempas®)		28,8 €	7,5 mg/dia	86,4 €	31.536 €

* Preu unitari de facturació (PVL) segons nomenclàtor del CatSalut al gener de 2015, aplicant el descompte del 4 % segons el RD.

** S'ha tingut en compte la dosi diària màxima de manteniment de 7,5 mg/dia, ja que a l'estudi pivotal un 77 % dels pacients van ser tractats amb aquesta dosi.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Piazza G, Goldhaber S. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2011;364:351-60.
3. Pengo V, Lensing A, Prins M, Marchiori A, Davidson B, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350:2257-64.
4. Fedullo P, Kerr K, Kim N, Auger W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1605-13.
5. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.
6. Klok FA, Huismam MV. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med*. 2010;68(9):347-51.
7. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim N, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Er Respir J*. 2013; 41:985-90.
8. 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.
9. Ghofrani A, D'Armini A, Friedrich G, Hoeper M, Jansa P, Kim N, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-29.
10. Condliffe R, Kiely D, Gibbs S, Corris P, Peacock A, Jenkins D, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1122-7.
11. Jaïs X, D'Armini A, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani H, et al. Bosentan for treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *JACC*. 2008;52(25):2127-34.
12. European Medicines Agency (EMA). ADEMPAS. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. London (United Kingdom): EMA; 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu

13. European Medicines Agency (EMA). Adempas. International Nonproprietary Name: riociguat. Procedure No. EMEA/H/C/002737/0000 [Internet]. Londres (Gran Bretanya); 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu
14. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-302.
15. European Medicines Agency (EMA). 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): EMA; 2009. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008.
16. 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.
17. Scottish Medicine Consortium. Assessment of riociguat (Adempas®) for chronic thromboembolic pulmonary hypertension [Internet]. Glasgow (Scotland. United Kingdom). Scottish Medicine Consortium; 2014. SMC No. 1001/14. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.scottishmedicines.org.uk
18. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. Riociguat for CDEC final recommendation chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Ottawa (Canadà): CADTH; juliol 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.cadth.ca/en/products/cdr?q=sr0353
19. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Riociguat. Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations. Saint-Denis (França): ANSM; 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: <http://ansm.sante.fr>
20. Australian Government, Department of Health, Therapeutics Goods Administration. Australian public assessment report for riociguat [Internet]. Woden ACT: Australia; juny 2014. [consultat novembre 2015]. Disponible a: www.tga.gov.au/auspar/auspar-riociguat
21. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH). Results from an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
22. 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.
23. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Steven MK, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012;126:349-56.
24. Gilbert C, Brown MC, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest*. 2009;135:137-42.

25. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186:428-33.

26. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2014;35(43):3033-69, 3069a-3069k.

ANNEX 1. METODOLOGIA

Avaluació eficàcia i seguretat

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

Per identificar els estudis per aquest fàrmac es va utilitzar la cerca dissenyada per desenvolupar l'avaluació de riociguat (Adempas®) per al tractament de pacients amb hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica. Es reproduïx aquí el detall de la cerca dissenyada amb anterioritat.

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, fins a finals d'octubre 2014, en les següents bases de dades bibliogràfiques electròniques: Pubmed/MEDLINE, EMBASE, i les bases de dades incloses a The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, CENTRAL, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database).

Addicionalment s'han consultat els webs de les principals agències reguladores (European Medicines Agency i U.S. Food and Drug Administration), i es van seleccionar les referències bibliogràfiques dels estudis més rellevants identificats a la cerca electrònica.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, sense restriccions d'idioma, que complien els criteris següents:

- **Disseny d'estudi:** assaigs clínics pivotals i estudis d'extensió.
- **Tipus de participants:** pacients amb hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica.
- **Tipus d'intervenció:** riociguat enfront de qualsevol tipus de comparació (placebo o activa).
- No s'han establert criteris específics d'inclusió quant a les variables de resultat d'interès.

S'han exclòs estudis amb un disseny diferent als mencionats anteriorment, tot i que en el cas de les revisions de la literatura s'han avaluat les seves referències bibliogràfiques.

Dos avaluadors independents han seleccionat els estudis d'acord amb els criteris definits prèviament en dues fases estructurades de lectura de resums i a text complet. Les discrepàncies s'han resolt per consens.

Extracció de dades

Un avaluador ha extret les dades dels estudis inclosos a partir de formularis d'extracció de dades estandarditzats, i s'han generat unes taules descriptives de les principals

característiques i resultats dels estudis inclosos. En cas que per un estudi s'hagin identificat diverses publicacions associades, totes les dades s'han inclòs en una mateixa taula.

Avaluació de la qualitat metodològica i grau de recomanació

Un avaluador ha realitzat una avaluació crítica dels estudis inclosos a partir dels instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). El nivell d'evidència i el grau de recomanació s'ha establert a partir de les escales proposades pel mateix grup de treball (taula 1).

Taula 1. Nivells d'evidència de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Nivells d'evidència	
1++	Metaanàlisis d'alta qualitat, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics d'alta qualitat amb molt poc risc de biaix.
1+	Metaanàlisis ben realitzades, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics ben realitzats amb poc risc de biaix.
1-	Metaanàlisis, revisions sistemàtiques d'assajos clínics o assajos clínics amb alt risc de biaix.
2++	Revisions sistemàtiques d'alta qualitat d'estudis de cohorts o de casos i controls. Estudis de cohorts o de casos i controls amb risc molt baix de biaix i amb alta probabilitat d'establir una relació causal.
2+	Estudis de cohorts o de casos i controls ben realitzats amb baix risc de biaix i amb una moderada probabilitat d'establir una relació causal.
2-	Estudis de cohorts o de casos i controls amb alt risc de biaix i risc significatiu que la relació no sigui causal.
3	Estudis no analítics, com ara informes de casos i sèries de casos.
4	Opinió d'experts.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu



Membre corporatiu