



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-RIOCIGUAT\_HTP\_TE/V1/05062015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de riociguat (Adempas®) en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Fecha de publicación: 10 de junio de 2015

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) es un tipo de hipertensión pulmonar (HP) causada por la formación de trombos organizados adheridos a la capa media de las arterias pulmonares elásticas sustituyendo a la íntima normal, pudiendo llegar a ocluir la luz por completo o dando lugar a diferentes grados de estenosis, con el consecuente aumento de las resistencias vasculares pulmonares que conduce a una insuficiencia cardíaca derecha (1). Puede evolucionar tras episodios previos de embolia pulmonar aguda (la incidencia acumulada a los 2 años en supervivientes de embolias pulmonares agudas es del 3,8%) (2), aunque también existe evidencia de que puede desarrollarse en ausencia de una embolia pulmonar previa (hasta en el 40% de los pacientes con HPTC) (3).

Los síntomas son intermitentes y aparecen cuando la afectación supone un compromiso de más del 60% del lecho vascular. Los más frecuentes son disnea de esfuerzo, episodios sincopales o presincopales con el esfuerzo, dolor torácico, fatiga, tos y hemoptisis (4). El diagnóstico final de la HPTC se basa en la presencia de HP precapilar (presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg, presión capilar pulmonar media (PCPm)  $\leq 15$  mmHg, resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 2$  unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos crónicos/organizados en las arterias pulmonares elásticas (1). La supervivencia a los 5 años tras el diagnóstico publicada en nuestro medio es del 65% (5).

Al igual que para otras formas de hipertensión pulmonar, es importante establecer la medida en que la enfermedad limita las actividades de la vida diaria, mediante la evaluación de la clase funcional de la OMS, con utilidad pronóstica, terapéutica y en el seguimiento clínico de la enfermedad (6):

- CLASE I: pacientes que no presentan limitación en la actividad física usual; normalmente la actividad física no causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- CLASE II: pacientes que presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No presentan malestar en reposo pero la actividad física normal causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- CLASE III: pacientes que presentan una limitación marcada en sus actividades físicas. No presentan malestar en reposo pero la actividad física menor causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- CLASE IV: pacientes incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan síntomas de fallo ventricular derecho. La disnea y/o la fatiga pueden presentarse en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad física.

Se trata de una enfermedad rara, con una prevalencia estimada en España de 3,2 pacientes por millón de habitantes y una incidencia de 0,89 pacientes por millón de habitantes/año.

Se calcula que el número de pacientes con HPTC en nuestro país es de 162, de los cuales, aproximadamente el 77% se encontraba en clase funcional III-IV en el momento de su diagnóstico (datos procedentes del Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar -REHAP-, que incluyó los casos registrados voluntariamente por 31 hospitales durante el periodo comprendido entre julio de 2007 y junio de 2008). (5).

Los pacientes con HPTC deben recibir anticoagulación de por vida, normalmente con antagonistas de vitamina K regulados a un INR entre 2,0 y 3,0 para la prevención de acontecimientos recurrentes tromboembólicos. Hasta la fecha, no había ningún tratamiento autorizado para la HPTC, por lo que en la práctica clínica se han venido utilizando, fuera de indicación, algunos fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (sildenafil, análogos de la prostaciclina, bosentán). Sin embargo, debido a que los datos respecto a su utilización en pacientes con HPTC son limitados, su uso se recomienda con un nivel de evidencia IIb (1,7).

La tromboendarterectomía pulmonar (TP) es el tratamiento de elección para los pacientes con HPTC, puesto que es una opción potencialmente curativa. Sin embargo, una cantidad considerable de pacientes con HPTC (entre el 20% y el 40%) no son operables. Asimismo, se trata de un procedimiento quirúrgico técnicamente muy exigente que se realiza en un escaso número de centros. En nuestro medio, se estima que únicamente el 30% de pacientes con HPTC son intervenidos quirúrgicamente (5). Tras la intervención, los síntomas pueden persistir en el 10-15% de los pacientes (8,9).

## RIOCIGUAT (ADEMPAS®)

Riociguat (C02KX05) es un estimulador de la enzima guanilato ciclasa soluble (GCs) que se administra por vía oral.

Ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS con:

- HPTC inoperable,
- HPTC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico, para mejorar la capacidad para realizar ejercicio (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

También ha sido autorizado en monoterapia o en combinación con antagonistas de los receptores de la endotelina, para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS para mejorar la capacidad para realizar ejercicio, demostrando eficacia en una población con HAP incluyendo etiologías de HAP idiopática o heredable, o bien HAP asociada a trastornos del tejido conjuntivo (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Se trata de un medicamento de uso hospitalario, y su prescripción debe ser realizada por médicos con experiencia en el tratamiento de la HPTC y HAP. Fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la HPTC y la HAP en el año 2007. (10).

## Farmacología (11,12)

Riociguat actúa estimulando la GCs, una enzima presente en el sistema cardiopulmonar que actúa como receptor para el óxido nítrico (NO). Cuando el NO se une a la GCs, esta enzima cataliza la síntesis de la molécula de señalización guanosina monofosfato cíclica (GMPc), que desempeña un papel importante en los procesos de regulación que influyen en el tono vascular, la proliferación, la fibrosis y la inflamación.

Tiene un doble mecanismo de acción: sensibiliza la GCs al NO endógeno mediante la estabilización de la unión NO-GCs y también estimula directamente la GCs independientemente del NO.

La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Posteriormente, esta dosis debe incrementarse en 0,5 mg más tres veces al día en intervalos de dos semanas en aquellos pacientes cuya presión arterial sistólica (PAS) sea superior a 95 mm Hg y que no presenten signos o síntomas de hipotensión, hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 2,5 mg tres veces al día. Esta dosis individual establecida debe mantenerse, salvo que la presión arterial sistólica sea inferior a 95 mm Hg y aparezcan signos o síntomas de hipotensión, en cuyo caso debe reducirse la dosis en 0,5 mg tres veces al día.

Riociguat está contraindicado en pacientes con una PAS inferior a 95 mm Hg al inicio del tratamiento.

Los estudios preclínicos realizados en animales mostraron toxicidad para la reproducción y transferencia placentaria, por lo que su uso está contraindicado durante el embarazo.

En los estudios farmacodinámicos (fase II) la administración concomitante de riociguat con inhibidores de la PDE-5 (tales como sildenafil, tadalafil, vardenafil) y nitratos o fármacos dadores de óxido nítrico (por ejemplo, nitrito de amilo) en cualquier forma, mostró un efecto hipotensor sistémico adicional, por lo que su uso junto con estos medicamentos está contraindicado.

#### **Eficacia (12)**

El programa de desarrollo clínico (fase III) para su indicación en HPTC consistió en el estudio CHEST-1 y su extensión (estudio CHEST-2).

##### Estudio 11348 (CHEST-1) (13)

Se trata de un estudio pivotal aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo, de 16 semanas de duración, en el que se evaluaron la eficacia y seguridad de riociguat en 261 pacientes (173 pacientes recibieron riociguat y 88 placebo).

Se incluyeron pacientes diagnosticados de HPTC inoperable o HPTC recurrente o persistente tras TP, con un resultado en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) entre 150 y 450 metros. En el caso de la HPTC inoperable, se requirió una resistencia vascular pulmonar (RVP) superior a  $300 \text{ dyn.s.cm}^5$  a los 90 días tras el inicio de la anticoagulación completa y una PAPm superior a 25 mmHg. Los pacientes con HPTC recurrente tras TP debían presentar una RVP superior a  $300 \text{ dyn.s.cm}^5$  a los 180 días tras la intervención. Aquellos pacientes que habían sido tratados con nitratos, antagonistas de los receptores de endotelina (ARE), análogos de la prostacilina e inhibidores de la PDE-5 en los 90 días anteriores a la aleatorización fueron excluidos del estudio.

La selección de la posología utilizada en el estudio CHEST-1 se basó en los resultados previos obtenidos en dos estudios de fase II (Estudio 12166 y su extensión).

En el estudio CHEST-1, la dosis de riociguat fue ajustada cada dos semanas durante las primeras ocho semanas, en función de la presión arterial y de los signos o síntomas de hipotensión hasta alcanzar la dosis individual óptima (dentro de un rango de 1 mg a 2,5 mg tres veces al día), que se mantuvo hasta el final del estudio.

Durante el periodo de estudio se permitió el tratamiento con dosis estables de anticoagulantes orales, diuréticos, digoxina, bloqueantes de los canales del calcio y oxígeno. El tratamiento concomitante con nitratos, ARE, análogos de la prostacilina, inhibidores específicos de la PDE-5 (sildenafil o tadalafil) e inhibidores no específicos (dipiridamol o teofilina) no estuvo permitido.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 59 años (rango de edad: 18-80 años), el 34 % fueron hombres y el 66%, mujeres. El 72% de los pacientes tenía HPTC inoperable y el 28% HPTC recurrente o persistente tras TP. La mayoría de los pacientes se encontraba en una clase funcional II (31%) o III (64%) según la clasificación de la OMS. El 77% de los pacientes fueron tratados con la dosis más alta (2,5 mg), el 13% recibieron dosis de 2,0 mg y el resto fueron tratados con dosis inferiores.

Como variable principal se estudió la capacidad de ejercicio, evaluada mediante el cambio con respecto a los valores iniciales en la distancia recorrida en el TM6M a las 16 semanas.

Las variables secundarias fueron:

- Cambio con respecto a los valores iniciales en la resistencia vascular pulmonar (RVP),
- Cambio con respecto a los valores basales en la fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP),
- Cambio con respecto a los valores basales en la clase funcional según la clasificación de la OMS,
- Tiempo hasta empeoramiento clínico (el primer evento de: muerte, trasplante pulmonar/cardíaco, TP por empeoramiento persistente de la hipertensión pulmonar (HP), comienzo de un nuevo tratamiento específico para la HP, disminución persistente de más del 15% con respecto a los valores basales o más del 30% en comparación con el último valor obtenido en el TM6M o empeoramiento persistente de la clase funcional),
- Cambio en la disnea con respecto a los valores iniciales, medido mediante la Escala de Disnea de Borg y
- Cambio con respecto a los valores iniciales en el cuestionario relacionado con la calidad de vida EuroQoL-5D (EQ-5D) y en el cuestionario de calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar LPH (Living with Pulmonary Hypertension), todas ellas evaluadas también a las 16 semanas.

Además, se analizaron parámetros hemodinámicos como la presión arterial pulmonar, la presión arterial media, la presión auricular derecha, el gasto cardíaco, la presión capilar pulmonar y la saturación de oxígeno arterial.

##### *Resultados. Variable principal.*

Los pacientes tratados con riociguat experimentaron una mejoría media respecto a los valores iniciales en la distancia recorrida en el TM6M en comparación con placebo clínicamente relevante y estadísticamente significativa de 45,69 m (IC 95%: 24,74; 66,63;  $p < 0,0001$ ) (análisis por intención de tratar). Los resultados del análisis por protocolo mostraron resultados comparables con los anteriores: 52,24 m (IC 95%: 30,53; 73,95).

Se realizó un análisis de subgrupos para la variable principal según el tipo de HPTC, clase funcional de la OMS, valores iniciales del TM6M, edad y raza. Los resultados para la mayoría de subgrupos fueron consistentes con los obtenidos inicialmente. Sin embargo, en los pacientes con HPTC persistente o recurrente tras TP, la magnitud del efecto fue menor y no alcanzó significación estadística en comparación a los pacientes con HPTC inoperable, en los que riociguat mostró diferencias clínicamente relevantes vs. placebo.

También se observaron diferencias según la clase funcional inicial, con una mejoría mayor en los pacientes que se encontraban inicialmente en clase funcional III con respecto a los que se encontraban en clase funcional II (Tabla 1).

##### *Resultados. Variables secundarias.*

Los resultados para las variables secundarias se muestran en la tabla 2:

**Tabla 1. Resultados en el TM6M en la población total del estudio y en subgrupos según el tipo de HPTC y según la clase funcional inicial**

	Riociguat	Placebo
<b>Población total del estudio</b>	(n=173)	(n=88)
Diferencia vs. Placebo	45,69 m (IC 95%: 24,74; 66,63)	
<b>HPTC no operable</b>	(n=121)	(n=68)
Diferencia vs. Placebo	53,92 m (IC 95%: 28,53; 79,31)	
<b>HPTC recurrente tras TP</b>	(n=52)	(n=20)
Diferencia vs. Placebo	26,72 m (IC 95%: -9,68; 63,13)	
<b>Clase funcional II</b>	(n=55)	(n=25)
Diferencia vs. Placebo	25,4 m (IC 95%: -9,9; 60,6)	
<b>Clase funcional III</b>	(n=107)	(n=60)
Diferencia vs. Placebo	56,0 m (IC 95%: 29,4; 82,6)	

Al igual que para la variable principal, se realizó un análisis por subgrupos para la mejora en la RVP, que, como en el caso de la variable principal, mostró resultados menos importantes en los pacientes con HPTC recurrente o persistente (-153,9 dyn.s.cm<sup>-5</sup> en los pacientes tratados con riociguat vs. -11,0 dyn.s.cm<sup>-5</sup> en los que recibieron placebo) en comparación a aquellos con HPTC inoperable (-257,1 y 33,4, respectivamente). El tratamiento con riociguat produjo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores basales en comparación con placebo para la mayoría de los parámetros hemodinámicos evaluados, incluyendo el gasto cardíaco, con un aumento medio de 0,9 l/min (IC 95%: 0,6; 1,1; p<0,001) sin producir cambios clínicamente relevantes en la frecuencia cardíaca, la reducción en la resistencia vascular sistémica de -478 dyn.s.cm<sup>-5</sup> (IC 95%: -602; -354; p<0,001), y una disminución de -5 mmHg en la PAPm (IC 95%: -7; -3; p<0,001) y de -9 mmHg en la presión arterial media (IC 95%: -12; -6; p<0,001).

**Tabla 2. Resultados en las variables secundarias (CHEST-1).**

Variable	Diferencia media vs. placebo	IC 95%	Valor p
RVP (dyn.s.cm <sup>-5</sup> )	-246	(-303; -190)	<0,0001*
NT-proBNP (pg/mL)	-444	(-843; -45)	<0,0001*
Mejoría en la clase funcional OMS	32,9% riociguat 14,9% placebo	N/A	0,0026*
Tiempo hasta empeoramiento clínico	2% riociguat 6% placebo	N/A	0,1724
Escala Disnea de Borg	-0,8 riociguat 0,2 placebo	N/A	0,0035**
Cuestionario EQ 5D	0,13	(0,06; 0,21)	<0,0001**
Cuestionario LPH	-5,76	(-10,45; -1,06)	0,1220

\*Diferencias estadísticamente significativas; \*\*No puede establecerse significación estadística, según el análisis jerárquico de las variables.

### Estudio 11349 (CHEST-2)

Se trata de un estudio de extensión actualmente en curso, multicéntrico, no controlado, abierto, cuyo objetivo fue la evaluación de la eficacia y seguridad de riociguat a largo plazo y en el que se incluyeron un total de 237 pacientes que habían completado el estudio CHEST-1. Todos ellos recibieron una dosis individualizada de riociguat de hasta 2,5 mg tres veces al día. Para la autorización de riociguat, la compañía presentó un análisis provisional de los resultados (fecha de cierre de la base de datos: 3 de Mayo 2012) incluyendo un total de 194 pacientes, de los cuales 129 habían sido tratados con riociguat en el estudio CHEST-1 y 65 con placebo.

Los resultados a largo plazo fueron consistentes con los anteriores: la diferencia media respecto a los valores iniciales a las 12 semanas en el estudio CHEST-2 (28 semanas en total) fue de 63,3 m en los pacientes que habían sido tratados con riociguat y 35,3 m

en el grupo tratado con placebo en el estudio CHEST-1. Estas diferencias para la totalidad de los pacientes incluidos fueron 56,5 m a los 6 meses (n=149), 54,0 a los 9 meses (n=113), 47,6 m a los 12 meses (n=93) y 60,7 m a los 18 meses (n=63).

### Seguridad (11)

El perfil de seguridad de riociguat ha sido estudiado en un total de 490 pacientes con HPTC y HAP incluidos en los ensayos pivotaes CHEST-1, y PATENT-1 (14) (este último es un ensayo pivotal realizado en pacientes con HAP) y que recibieron al menos una dosis de riociguat, en comparación con 214 pacientes que recibieron placebo, durante un mínimo de 12 semanas.

Los datos de seguridad a largo plazo han sido analizados en un total de 557 pacientes incluidos en las extensiones de estos ensayos pivotaes.

Los efectos adversos notificados con más frecuencia en el grupo tratado con riociguat con respecto al grupo placebo fueron: cefalea (26,9% vs. 17,3%), dispepsia (17,8% vs. 7,9%), mareo (19,2% vs. 12,1%), náuseas (14,1% vs. 10,7%), diarrea (11,8% vs. 7,9%), vómitos (10,2% vs. 6,5%) y edema periférico (17,3% vs. 15%).

Otros efectos adversos frecuentes fueron: gastroenteritis, anemia (incluyendo anomalías en las pruebas de laboratorio), palpaciones, hipotensión, hemoptisis, epistaxis, congestión nasal, gastritis, enfermedad por reflujo gastroesofágico, disfgia, dolor abdominal y gastrointestinal, estreñimiento y distensión abdominal.

La hipotensión (documentada como efecto adverso o por registros de PAS <90 mmHg), identificada como un efecto adverso relacionado con el mecanismo de acción, fue comunicada en el 23,3% de los pacientes tratados con riociguat vs. 12,1% de los pacientes que recibieron placebo (la mayoría de los casos fueron considerados como no graves). Por ello, no se recomienda el uso de riociguat en pacientes con una PASm inferior a 95 mmHg y debe tenerse precaución en el caso de pacientes mayores de 65 años y pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada, debido a un riesgo aumentado de presentar hipotensión.

Las hemorragias pulmonares fueron un efecto adverso poco frecuente, con una incidencia del 0,5% (observadas solamente en los estudios a largo plazo) y mortales en todos los casos.

La frecuencia de efectos adversos graves fue comparable entre ambos grupos de tratamiento (15% en el grupo tratado con riociguat y 17% en el grupo placebo), sin embargo, se observaron casos de hemoptisis grave en el 1% de los pacientes tratados con riociguat (5/490), incluyendo un caso con desenlace mortal, y de fallo renal agudo en <1% (3/490), en comparación a los pacientes que recibieron placebo, en los que no se comunicó ningún caso.

La incidencia de muertes fue numéricamente superior en el grupo tratado con placebo 3,3% (7/214) en comparación al 1,0% (5/490) en los pacientes que recibieron riociguat. En el estudio CHEST-1, se notificaron dos casos de muerte en los pacientes tratados con riociguat, uno atribuido a fallo cardíaco y el otro a un fallo renal agudo. En el grupo placebo se comunicaron 3 muertes, 2 debidas a parada cardíaca y una a fallo cardiopulmonar. Durante los estudios de largo plazo, se registró un 4,1% de muertes (23/557), la mayoría de ellas relacionadas con la enfermedad.

## DISCUSIÓN

Riociguat es el primer medicamento que se autoriza para el tratamiento de la HPTC. Ha mostrado una mejoría clínicamente relevante y estadísticamente significativa en la capacidad de ejercicio, evaluada mediante la distancia recorrida en el TM6M

(variable principal del estudio) con respecto a placebo (45,69 m; IC 95%: 24,74; 66,63).

Si bien la indicación autorizada se limita a la mejoría en la capacidad de ejercicio y, por ello, según las recomendaciones de la guía de investigación clínica aplicable, la elección de la variable principal del estudio resulta adecuada, habría sido deseable tener datos sobre el efecto de riociguat sobre la morbi-mortalidad, evaluado como variable principal (15).

En el análisis por subgrupos, se observaron diferencias en función del tipo de HPTC: en los pacientes con HPTC persistente o recurrente tras TP, la magnitud del efecto fue menor y con un amplio intervalo de confianza (26,72 m; IC 95%: -9,68; 63,13) en comparación a los pacientes con HPTC inoperable, en los que riociguat mostró diferencias mayores vs. placebo (53,92 m; IC 95%: 28,53; 79,31). Esto podría atribuirse, por un lado, a las diferentes características iniciales de los pacientes que son candidatos a TP y los que son inoperables (como la RVP o la localización del trombo) y, por otro, al reducido número de pacientes recurrentes tras TP que recibió riociguat (n=52), en comparación a los pacientes inoperables (n=121).

También se observaron diferencias según la clase funcional inicial, con una mejoría mayor en los pacientes que se encontraban inicialmente en clase III (56,0 m; IC 95%: 29,4; 82,6), mientras que en los pacientes que se encontraban en clase funcional II, ésta fue inferior (25,4 m; IC 95%: -9,9; 60,6). A pesar de que el estudio no fue diseñado para mostrar diferencias estadísticas en subgrupos, los resultados no alcanzaron dicha significación. Sin embargo, la tendencia fue consistentemente positiva en ambas clases funcionales y no parece plausible que riociguat actúe solamente en los grupos más graves, por lo que cabría esperar que al menos algunos pacientes del grupo II experimenten una mejoría clínica, si bien existe cierta incertidumbre en relación a la eficacia en esta subpoblación.

En cuanto a las variables secundarias, riociguat mostró mejorías estadísticamente significativas con respecto a placebo en la RVP, (cercanas al 30%), NT-proBNP y en la clase funcional de la OMS. No se observaron diferencias con respecto a placebo en el tiempo hasta empeoramiento clínico (variable considerada clínicamente relevante) (15), en la disnea ni en los cuestionarios relacionados con la calidad de vida.

El tratamiento con riociguat produjo diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores basales en comparación con placebo para la mayoría de los parámetros hemodinámicos evaluados.

En cuanto al perfil de seguridad, riociguat es el primer medicamento de su clase que se autoriza, por lo que no existe experiencia previa con este tipo de fármacos, aunque en cierta medida podría esperarse que fuese similar al de otros fármacos vasodilatadores que aumentan los niveles de GMPc. En general, los efectos adversos más frecuentes están asociados a su mecanismo de acción como vasodilatador (cefalea, hipotensión, trastornos gastrointestinales). No obstante, se han observado algunos efectos adversos que se consideran especialmente importantes debido su gravedad, como la hemoptisis, las hemorragias pulmonares y la insuficiencia renal. Si bien los pacientes con hipertensión pulmonar tienen una mayor probabilidad de padecer hemorragias de las vías respiratorias (especialmente aquellos que reciben tratamiento anticoagulante), el riesgo de hemorragias de las vías respiratorias graves o mortales podría verse incrementado con riociguat, especialmente en presencia de factores de riesgo, como episodios recientes de hemoptisis grave, incluidos los tratados mediante embolización arterial bronquial, por lo que debe evitarse su uso en estos pacientes.

Los pacientes tratados con nitratos, ARE y análogos de la prostaciclina fueron excluidos del ensayo, por lo que se carece de datos sobre su uso concomitante con estos fármacos. Por otro lado, la administración de riociguat junto con los inhibidores de la PDE-5 está contraindicada debido a un aumento en el efecto hipotensor.

## CONCLUSIÓN

Riociguat es un estimulador de la enzima guanilato ciclasa soluble que ha sido autorizado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio en HPTC inoperable y HPTC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico.

Ha mostrado superioridad frente a placebo en la capacidad de ejercicio, en la mejora de la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos, aunque existe cierta incertidumbre sobre su eficacia en los pacientes en clase funcional II y en los pacientes con HPTC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico.

A fecha de elaboración de este informe, no existe ningún otro medicamento autorizado para esta indicación.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Riociguat ha sido autorizado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica en pacientes adultos en clase funcional II a III de la OMS, para mejorar la capacidad de ejercicio en HPTC inoperable y HPTC persistente o recurrente después del tratamiento quirúrgico.*

*Dada la incertidumbre en el valor terapéutico añadido mostrado por riociguat en pacientes en clase funcional II y en pacientes con HPTC persistente o recurrente después de tratamiento quirúrgico y una vez realizado el impacto presupuestario que supone su comercialización, se recomienda precaución en su utilización en estos subgrupos y valorar detenidamente de forma individualizada el posible beneficio que supone en cada paciente respecto a sus riesgos. En caso de iniciar tratamiento, se deberá realizar un registro de las características del paciente, régimen terapéutico utilizado y resultados obtenidos con el tratamiento.*

## REFERENCIAS

1. Galiè N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of 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): 2493–2537.
2. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med. 2004; 350(22):2257-2264.
3. Hooper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation. 2006; 113:2011-2020.
4. Lang IM, Klepetko W. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: an updated review. Curr Opin Cardiol. 2008; 23 (6):555-559.



5. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sánchez MA, Barberà JA; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40 (3):596-603.
6. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe RT, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: D42–50.
7. Escribano-Subías P, Ruiz Cano MJ, Flox A. Tratamiento médico en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(Supl 6):35-39.
8. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124 (18): 1973–1981.
9. Kim NH, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2012; 21 (123): 27–31.
10. Public summary of opinion on orphan designation. Methyl 4, 6-diamino-2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-pyrazolo [3, 4-b]pyridine-3-yl]-5pyrimidinyl(methyl)carbamate for the treatment of pulmonary arterial hypertension including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. EMA/COMP/35953/2008 Rev.2. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2009/10/WC500006390.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500006390.pdf) [acceso junio de 2014].
11. Adempas. Ficha técnica autorizada. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002737/WC500165034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002737/WC500165034.pdf) [acceso junio de 2014].
12. Adempas. CHMP Assessment Report. EMA/CHMP/734750/2013. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/002737/WC500165036.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/002737/WC500165036.pdf) [acceso junio de 2014].
13. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C; CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):319-29.
14. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013 Jul 25;369(4):330-40.
15. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. London, 22 October 2009. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500016686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf) [acceso junio de 2014].

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comunidad Autónoma de Andalucía**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Cardiología, la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar y la Fundación contra la Hipertensión Pulmonar han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.