



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de selexipag (Uptravi®) en hipertensión pulmonar

IPT, 18/2017. V1

Fecha de publicación: 8 de junio de 2017†

Fecha de corrección: 10 de agosto de 2017 (ver al final)

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara, grave, progresiva, de manejo complicado y poco frecuente, con una prevalencia estimada de 16 casos por millón de habitantes. Es más frecuente en mujeres y la media de edad en el momento de su diagnóstico es aproximadamente de 50 años (1). Los pacientes con esta enfermedad presentan un mal pronóstico a corto-medio plazo si no se realiza una intervención terapéutica, con una supervivencia estimada de 2,8 años (2). Los síntomas incluyen disnea progresiva, mareos y síncope. La ecocardiografía proporciona un diagnóstico de sospecha, el cual debe ser confirmado mediante cateterismo cardiaco derecho, y complementado habitualmente con un test de vasodilatación aguda, para identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas del calcio. Los valores hemodinámicos incluyen una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo y una presión capilar pulmonar (PCP) ≤ 15 mmHg (3). La HAP se diferencia de otros tipos de hipertensión pulmonar (4,5) (asociada a cardiopatía izquierda, enfermedades pulmonares, tromboembolismo crónico o hipertensión con mecanismos poco claros o multifactoriales) porque existe afectación exclusiva del árbol arterial pulmonar, con un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y la muerte precoz (6). El aumento en la RVP parece estar relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen vasoconstricción, remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, inflamación y trombosis (7). Puede ocurrir en diferentes situaciones según las enfermedades clínicas asociadas (8).

La valoración de la clase funcional (CF) de los pacientes con HAP es fundamental, ya que se asocia al pronóstico, y se divide en cuatro categorías (de I a IV) de menor a mayor gravedad según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9).

El tratamiento convencional de soporte se basa en la sintomatología e incluye oxigenoterapia, diuréticos, digoxina y anticoagulantes. En casos más avanzados (CF II-IV) se añaden tratamientos específicos, solos o combinados, que corrigen la vasoconstricción y actúan sobre los mecanismos patológicos asociados, como la remodelación vascular, con el objetivo de ralentizar la progresión y mejorar los síntomas (10,11). Estos tratamientos específicos incluyen bloqueantes de los canales del calcio (en los pacientes con una respuesta favorable a la prueba de vasodilatación aguda), antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE: bosentan, ambrisentan y macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil y tadalafil) (PDE-5), el estimulador de la guanilato ciclasa soluble riociguat y análogos de la prostaciclina (epoprostenol, por vía intravenosa; iloprost, por vía inhalatoria, y treprostinil por vía subcutánea -este último no está autorizado en España-) (12). La terapia secuencial, de inicio con un

ARE y/o PDE-5, al que se añade un análogo de la prostaciclina en caso de respuesta clínica inadecuada o deterioro clínico, es la estrategia más utilizada en la práctica clínica (11). En algunas situaciones, cuando el paciente no responde a los tratamientos médicos o cuando no es posible administrarlos, está indicada la septostomía auricular y/o el trasplante pulmonar (único o bilateral) o cardiopulmonar (3).

SELEXIPAG (UPTRAVI)®

Selexipag es un agonista no prostanoides de los receptores de la prostaciclina (IP) que ha sido autorizado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes adultos en clase funcional II-III, tanto como terapia de combinación en pacientes insuficientemente controlados con un antagonista de los receptores de endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como en monoterapia en aquellos pacientes que no son candidatos a recibir estos tratamientos.

En el ensayo clínico GRIPHON, ha demostrado ser eficaz en una población con HAP incluyendo HAP idiopática y hereditaria, HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo y HAP asociada a cardiopatías congénitas simples corregidas (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película de 200, 400, 600, 800, 1.000, 1.200, 1.400 y 1.600 microgramos, respectivamente.

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP, debiendo titularse la dosis de manera individual para cada paciente. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis 200 microgramos administrados dos veces al día (cada 12 horas), que posteriormente habrá de ser ajustada, mediante incrementos semanales de 200 microgramos dos veces al día, hasta la dosis máxima tolerada por el paciente (dosis individualizada de mantenimiento).

Durante el periodo de titulación pueden aparecer algunos efectos adversos relacionados con el mecanismo de acción de selexipag (cefalea, diarrea, náuseas y vómitos, dolor de mandíbula, mialgia, dolor de las extremidades, artralgia y rubor). En el caso de que se alcance una dosis no tolerada por el paciente, ésta debe reducirse al nivel anterior. La dosis máxima no debe exceder los 1.600 microgramos dos veces al día (13).

Farmacología

Selexipag se absorbe rápidamente tras administración oral y se hidroliza por la carboxilesterasa 1 hepática, dando lugar a su metabolito activo, que es aproximadamente 37 veces más potente. Tanto selexipag como su metabolito activo son agonistas selectivos del receptor IP de la prostaciclina, estructuralmente diferentes de la prostaciclina y sus análogos, pero con similares efectos farmacológicos tanto en términos de vasodilatación, como de efectos antiproliferativos y antifibróticos (13).

Eficacia

La eficacia de selexipag se ha estudiado en un único ensayo clínico pivotal de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio GRIPHON, AC-065A302) (15), que contó con una fase de extensión abierta (Estudio AC-065A303) (14).

Estudio GRIPHON (15)

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de selexipag sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes adultos con HAP. Éste consistió en los siguientes periodos:

- 1) Periodo de screening.

† Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 15 de julio de 2016

2) Periodo de tratamiento, desde la administración de la primera dosis (200 microgramos de selexipag o placebo), incluyendo la titulación a intervalos de 200 microgramos dos veces al día hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (hasta un máximo de 1600 microgramos cada 12 horas) y hasta la semana 12. En ese momento se determinó la dosis máxima tolerada para cada paciente y ésta se mantuvo estable durante las siguientes 14 semanas.

3) A partir de la semana 12, se inició la fase de mantenimiento. Después de la semana 26, las dosis podrían ser aumentadas (en el caso de pacientes con dosis inferiores a 1.600 microgramos dos veces al día) o disminuidas por motivos de tolerabilidad.

4) El final del estudio se declaró cuando se alcanzó el número predefinido de eventos del criterio de valoración principal.

Entre otros, los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes de 18 a 75 años con HAP sintomática en las CF de I a IV de la OMS, tanto naïve como en tratamiento con ARE o inhibidores de la PDE-5.
- Pacientes con HAP idiopática, hereditaria, inducida por fármacos y toxinas, o asociada con enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades congénitas cardíacas con shunt sistémico pulmonares al menos un año después de cirugía correctiva o infección por VIH.
- Diagnóstico hemodinámico de HAP documentado mediante cateterismo cardíaco derecho.
- Test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) entre 50 y 450 metros en el screening.

Se excluyeron los pacientes a los que se les había pautado prostaciclina o sus análogos hasta un mes antes de la visita inicial, los pacientes con enfermedad pulmonar moderada o grave ($FEV_1/FVC < 70\%$ y $FEV_1 < 65\%$ del valor predicho tras la administración de un broncodilatador o enfermedad pulmonar restrictiva moderada o grave: capacidad pulmonar total $< 70\%$ del valor predicho, insuficiencia hepática moderada o grave, disfunción ventricular izquierda documentada (por ejemplo con una fracción de eyección $< 45\%$), insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min, o creatinina sérica $> 2,5$ mg/dL) e índice de masa corporal $< 18,5$ kg/m².

La variable principal de eficacia fue el tiempo hasta el primer evento de morbi-mortalidad confirmado por un comité independiente hasta 7 días después de la última toma de selexipag durante el periodo de tratamiento (final del tratamiento + 7 días). Los eventos de morbi-mortalidad incluidos en la variable principal fueron:

- Muerte por cualquier causa.
- Hospitalización por empeoramiento de la HAP de acuerdo a unos criterios predefinidos.
- Empeoramiento de la HAP que diera lugar a la necesidad de trasplante pulmonar o septostomía auricular.
- Inicio de terapia parenteral con prostanoides u oxigenoterapia crónica debido a empeoramiento de la HAP.
- Progresión de la enfermedad:
 - En los pacientes en CF II o III, confirmada mediante un descenso en el TM6M mayor o igual al 15 % con respecto a los valores iniciales y empeoramiento en la CF.
 - En los pacientes en CF III o IV: descenso en el TM6M mayor o igual al 15 % con respecto a los valores iniciales y necesidad de una terapia específica para HAP adicional.

Como variables secundarias claves se evaluaron el cambio respecto a los valores basales en el TM6M y la ausencia de empeoramiento en la clase funcional, ambas analizadas a la semana

26, así como el tiempo hasta el primer evento de muerte u hospitalización por HAP hasta 7 días más tras el final del tratamiento y el tiempo hasta muerte por cualquier causa hasta el final del estudio.

Además se estudió la calidad de vida a través de la revisión de los resultados en la escala Cambridge de hipertensión arterial pulmonar (CAMPHOR) (16).

Resultados

En total se aleatorizaron 1.156 pacientes con un ratio 1:1 para recibir selexipag (n=574) o placebo (n=582).

Los pacientes incluidos eran principalmente mujeres (79,8 %), con una mediana de edad de 49 años. Aproximadamente el 18 % de ellos tenían una edad igual o mayor a 65 años.

La mayoría eran de origen caucásico (65 %) o asiático (21,2 %).

La mediana del tiempo desde el diagnóstico de HAP fue de aproximadamente 1 año. La etiología más frecuente fue idiopática (56,1 %), seguida de la asociada con enfermedades del tejido conjuntivo (28,9 %) y de enfermedad cardíaca congénita (9,5 %).

Los pacientes incluidos se encontraban principalmente en las clases funcionales II (45,8 %, 529 pacientes) y III (52,5 %, 607 pacientes) de la NYHA/OMS. Solamente se incluyeron 9 pacientes (0,8%) en clase funcional I y 11 pacientes (1%) en clase funcional IV.

La mediana de los valores basales en el TM6M fue de 372 metros.

La proporción de pacientes en tratamiento específico para la HAP fue similar en ambos grupos de tratamiento (80,5 % en el grupo selexipag y 78,7 % en el grupo placebo), siendo los principales tratamientos los inhibidores de la PDE-5 (32,9 % selexipag y 31,8 % placebo) y la combinación de un ARE junto con un inhibidor de la PDE-5 (31,2 % selexipag y 33,8 % placebo).

La mediana de la duración del tratamiento doble ciego fue de 63,7 semanas en el grupo placebo y de 70,7 semanas en el grupo selexipag.

El 23 % de los pacientes que recibieron selexipag alcanzaron dosis de mantenimiento en el rango de 200-400 microgramos, el 31 %, dosis de entre 600-1.000 microgramos y el 43 % alcanzó dosis en el rango de 1.200 a 1.600 microgramos dos veces al día.

Variable principal y sus componentes

La proporción de pacientes que experimentaron un evento de morbi-mortalidad hasta final del tratamiento+7 días fue del 27 % (155 pacientes) en el grupo del selexipag y 41,6 % (242 pacientes) en el grupo placebo.

El tratamiento con selexipag administrado a dosis de 200 a 1.600 microgramos dos veces al día dio lugar a una reducción del 40 % en la ocurrencia de eventos de morbi-mortalidad hasta 7 días después de la última dosis en comparación con placebo (HR: 0,60; IC 99 %: 0,46-0,78; valor p log rank $< 0,0001$).

Sin embargo, este efecto beneficioso se atribuye principalmente a la reducción en los componentes hospitalización por HAP y en la progresión de la enfermedad, observándose, por el contrario, una incidencia de muerte por cualquier causa como primer evento del 4,9 % en el grupo tratado con selexipag vs. el 3,1% en el grupo que recibió placebo (p=0,0827) (Tabla 1).

Variables secundarias

Hospitalización o muerte por HAP hasta final del tratamiento + 7 días

El número de hospitalizaciones o muertes debidas a HAP hasta final del tratamiento + 7 días (como primer evento) fue de 102 (17,8 %) en el grupo selexipag y 137 (23,5 %) en el grupo placebo

($p=0,003$). De ellos, la muerte por HAP fue observada como primer evento en 16 pacientes en el grupo tratado con selexipag (2,8 %) y en 14 en el grupo placebo (2,4 %), mientras que el número de hospitalizaciones fue de 86 (15 %) y de 123 (21,1 %) para selexipag y placebo, respectivamente.

Tabla 1. Resultados para la variable principal y sus componentes (como primer evento) hasta final de tratamiento +7 días

Criterios valoración	Pacientes con eventos				Selexipag vs. placebo	
	Selexipag N=574		Placebo N=582		HR (IC 99%)	p
	n	%	n	%		
Eventos de morbi-mortalidad	155	27,0	242	41,6	0,60 (0,46- 0,78)	<0,0001
Componente como primer evento:						
Muerte por cualquier causa	28	4,9	18	3,1		
Hospitalización por HAP	78	13,6	109	18,7		
Trasplante pulmonar o septostomía atrial	1	0,2	2	0,3		
Terapia con prostanoides iv/sc u oxigenoterapia	10	1,7	13	2,2		
Progresión de la enfermedad	38	6,6	100	17,2		

Muerte por cualquier causa hasta final del tratamiento + 7 días

Ocurrieron un total de 46 muertes (8 %) en el grupo selexipag vs. 37 (6,4 %) en el grupo placebo (HR: 1,17; IC99 %: 0,66-2,07; $p=0,77$).

Muerte por cualquier causa hasta final del estudio

Ocurrieron un total de 100 muertes (17,4 %) en el grupo selexipag vs. 105 (18 %) en el grupo placebo (HR: 0,97; IC99 %: 0,68-1,39; $p=0,42$).

Capacidad de ejercicio

El cambio absoluto en la mediana del TM6M con respecto a los niveles basales medido a la semana 26 fue de +4 metros en el grupo selexipag y -9 metros en el grupo placebo. El efecto global del tratamiento con selexipag vs. placebo en la semana 26 fue de una mediana de +12 metros (IC 99 %: 1-24; $p=0,003$). Cuando se realizó análisis por subgrupos, el efecto de selexipag vs. placebo fue mayor en los pacientes naïve (+34 m; IC99%: +10 a +63 m) y en los de CF III/(IV) (+17 m; IC99 %: -1 a +36 m) en comparación con los pacientes en tratamiento concomitante con ARE y/o PDE-5 (-1 m; IC99 %: -38 a +28 m) y en los de CF (I)/II (+5 m; IC99 %: -8 a 19 m).

Clase funcional

La ausencia de empeoramiento en la clase funcional a la semana 26 de tratamiento se registró en un 77,8 % de los pacientes que recibieron tratamiento con selexipag y en el 74,9 % de los pacientes del grupo placebo.

Calidad de vida

El efecto del tratamiento en la puntuación global de los síntomas medido por la escala CAMPHOR (cambio absoluto en la mediana a la semana 26 con respecto a los valores iniciales) de selexipag vs. placebo fue de 0 (IC 99 %: -1,0-1,0; $p=0,2185$).

Tampoco se observó ningún efecto en la subescala de “disnea” (IC 99 %: -0,4-0,0; $p=0,1700$).

Estudio AC-065A303

Estudio abierto no controlado para evaluar la seguridad y tolerabilidad de selexipag a largo plazo en pacientes con HAP que incluyó a los pacientes procedentes de estudio GRIPHON que experimentaron un evento de morbilidad confirmado.

En total se incluyeron 218 pacientes, de los cuales 63 habían recibido selexipag y 155, placebo en el estudio GRIPHON. En la fase de extensión todos los pacientes recibieron selexipag.

Seguridad

La caracterización del perfil de seguridad de selexipag está basada principalmente en los datos procedentes del ensayo pivotal GRIPHON, con una mediana de duración del tratamiento doble ciego de 70,7 semanas en los pacientes que recibieron selexipag y de 63,7 semanas en aquéllos que recibieron placebo.

En la fase abierta, la mediana de duración del tratamiento fue de 37,2 semanas, con una duración acumulada de al menos un año en el 34,4 % de los pacientes (75/218).

El 31,7 % de los pacientes aleatorizados para recibir selexipag abandonó el estudio debido a algún efecto adverso, en comparación con el 37,1 % en el grupo placebo. La principal causa de abandono fue el empeoramiento de la HAP (13,6 % de los tratados con selexipag vs. 23,4 % de los que recibieron placebo).

Los eventos mortales (como componente de la variable principal) fueron 25 (4,4 %) en el grupo tratado con selexipag y 16 (2,7 %) en el que recibió placebo. En total se registraron 46 (8 %) y 37 muertes (6,4 %), respectivamente, hasta el final del tratamiento más 7 días, con una proporción similar (71,7 % vs. 73 %) en el grupo selexipag y placebo, de muertes relacionadas con la HAP. Al final del estudio, el número de muertes fue similar en los grupos selexipag y placebo (100 [17,4 %] y 105 [18 %] respectivamente).

Los efectos adversos observados con más frecuencia fueron: cefalea (en el 65,2 % de los pacientes tratados con selexipag vs. 32,8 % de los pacientes que recibieron placebo), diarrea (42,4 % en el grupo selexipag vs. 19,1 % en placebo), náuseas (33,6 % vs. 18,5 %), dolor de mandíbula (25,7 % vs. 6,2 %), mialgia (16 % vs. 5,9 %), dolor de extremidades (16,9 % vs. 8, %), vómitos (18,1 % vs. 8,5 %), rubor 12,2 % vs. 5 %) y artralgia (10,8 % vs. 7,6 %). Estos se relacionan con el mecanismo de acción de selexipag y, en general, fueron notificados con una frecuencia mayor durante la fase de titulación del tratamiento en comparación con la fase de mantenimiento.

Descenso en la hemoglobina

Se comunicó un descenso en la concentración de hemoglobina por debajo de los 10 g/dL en el 8,6 % de los pacientes tratados con selexipag, mientras que éste se observó en el 5 % del grupo placebo.

Hipertiroidismo

Se notificó hipertiroidismo en el 1,6 % de los pacientes del grupo selexipag, mientras que no se comunicó ningún caso en el grupo placebo.

Aumento de la frecuencia cardíaca

En el estudio GRIPHON se apreció un aumento transitorio en la frecuencia cardíaca de 3 a 4 latidos por minuto a las 2-4 horas post-dosis. El análisis de los electrocardiogramas mostró taquicardia sinusal en el 11,3 % de los pacientes del grupo selexipag en comparación con el 8,8 % del grupo placebo.

Insuficiencia renal aguda

Se observaron mayores tasas de insuficiencia renal aguda en el grupo de pacientes que recibió selexipag (2,4 %, 14 pacientes) con relación a placebo (1,2 %, 7 pacientes).

Tumores

Se comunicaron tumores en 11 pacientes (14 efectos adversos) del grupo selexipag y en 4 pacientes (4 efectos adversos) en el grupo placebo, de los cuales 8 eventos en 7 pacientes del grupo selexipag y 4 eventos en 4 pacientes en el grupo placebo fueron considerados graves. Ninguno de ellos se relacionó con el tratamiento. Esta diferencia se debe principalmente a los tumores cutáneos, que no se observaron en el grupo que recibió placebo. Por otro lado, no es posible descartar un efecto fototóxico de selexipag, de acuerdo a los estudios preclínicos realizados.

Eventos cardiovasculares

En total el 2,4 % de los pacientes que recibieron selexipag experimentaron un evento cardiovascular mayor, en comparación con el 1,4 % de los que recibieron placebo, lo que se corresponde con una tasa anualizada de 1,5 % y 1 % eventos, respectivamente.

DISCUSIÓN

El tratamiento con selexipag administrado a dosis de 200 a 1.600 microgramos dos veces al día dio lugar, en el estudio GRIPHON, a una reducción del 40 % en la variable compuesta de eventos de morbi-mortalidad analizada 7 días después de la administración de la última dosis en comparación con placebo (HR: 0,60; IC 99 %: 0,46-0,78; valor p log rank < 0,0001).

Este efecto beneficioso se debe principalmente a la reducción en los componentes “hospitalización por HAP” y “progresión de la enfermedad”. Por el contrario se observa una incidencia de “muerte por cualquier causa” como primer evento del 4,9 % en el grupo tratado con selexipag vs. el 3,1% en el grupo que recibió placebo. Diversas simulaciones matemáticas sugerían que el encontrar un desbalance en las muertes como primer evento en contra de selexipag no sería inesperado asumiendo que selexipag reduce los eventos no-fatales, debido a censura informativa (14).

A pesar de que en el análisis de la mortalidad por cualquier causa evaluada al final del estudio (variable secundaria), no se observa esta tendencia negativa en los inicialmente aleatorizados a recibir selexipag (con 100 casos en el grupo que recibió selexipag vs. 105 casos en el grupo placebo), los resultados de esta comparación podrían verse afectados por el diseño del estudio, en el que tras el primer evento de morbi-mortalidad, los pacientes en el brazo placebo fueron incluidos en una fase abierta de extensión con selexipag que formó parte de la valoración de final del estudio. Por este motivo, y considerando el mayor número de muertes con selexipag durante el periodo de valoración principal (tratamiento doble ciego + 7 días: selexipag 46 vs. placebo 37), no es posible excluir, con los datos disponibles, un efecto negativo de selexipag en la mortalidad (14).

Los resultados en cuanto a la capacidad de ejercicio, (evaluada a través del TM6M), no se consideran clínicamente relevantes, con diferencias respecto a placebo inferiores a las observadas con otros tratamientos autorizados (17). No se observó ninguna mejora en la calidad de vida.

El perfil de seguridad de selexipag es consistente con su mecanismo de acción y similar al de los análogos de prostaciclina, siendo de especial relevancia clínica la hipotensión, la anemia y el hipertiroidismo. Se recomienda la realización de pruebas de la función tiroidea en presencia de síntomas o signos de hipertiroidismo.

Se apreciaron diferencias en la incidencia de insuficiencia renal aguda que desfavorecieron a selexipag, sin que pueda descartarse que, debido a sus efectos sobre las prostaciclina, pueda empeorar la función renal.

Por otro lado, el análisis de los eventos adversos cardiovasculares mayores mostró un incremento de ellos en el grupo tratado con selexipag. Los datos disponibles son limitados por la tasa relativamente baja de eventos, posiblemente debido a la exclusión de los pacientes más inestables con mayor riesgo en el estudio pivotal, como aquellos en clase funcional IV y/o historia reciente de síndrome coronario agudo, eventos cerebrovasculares, insuficiencia cardíaca descompensada o arritmias severas. Como medida de precaución se ha contraindicado su uso en estos pacientes.

Con respecto a los signos vitales, se apreció un incremento transitorio en la media de la frecuencia cardíaca, posiblemente debido a un mecanismo compensatorio por su efecto vasodilatador.

Se observó un mayor número de cánceres en el grupo tratado con selexipag en el estudio GRIPHON. La diferencia fue debida principalmente a los tumores de la piel, que no ocurrieron con el grupo placebo. No puede descartarse que pueda ser debido a un efecto fototóxico.

De acuerdo a las guías disponibles (11), el tratamiento de los pacientes con HAP en clase funcional II incluye ARE (bosentan, ambrisentan o macitentan), inhibidores de la PDE-5 (sildenafil o tadalafil) o el estimulador de la guanilato ciclase soluble riociguat.

En los pacientes en clase funcional III con respuesta clínica inadecuada o deterioro clínico se contempla además la posibilidad del tratamiento con análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost o treprostnil).

Hasta la fecha solamente macitentan (18) y epoprostenol, administrado por vía intravenosa (19, 20, 21) habían sido aprobados para el tratamiento de la HAP con estudios en los que la variable principal fue una variable de morbi-mortalidad, a diferencia del resto, cuya eficacia se limitó a un beneficio en la capacidad de ejercicio.

Tal y como se ha señalado anteriormente, a pesar del efecto beneficioso de selexipag en la variable principal combinada de eventos de morbi-mortalidad, no es posible, con los datos disponibles, excluir un posible detrimento en la mortalidad.

CONCLUSIÓN

Selexipag es un agonista selectivo del receptor IP de la prostaciclina que se administra por vía oral. Ha sido autorizado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión pulmonar en pacientes adultos en clase funcional II-III de la OMS, tanto como terapia de combinación en pacientes controlados, de forma insuficiente, con un antagonista del receptor de endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5), como en monoterapia en aquellos pacientes que no son candidatos a recibir estos tratamientos.

Selexipag ha demostrado un efecto beneficioso en la reducción de hospitalizaciones por HAP. Por otra parte, presenta una mejora muy modesta en la capacidad de ejercicio cuando se añade a otras terapias específicas para HAP, sin observarse mejora en la calidad de vida, y existe incertidumbre en el efecto sobre la mortalidad a largo plazo y potencial tumorigénico.

Por ello y, debido a la existencia de otras alternativas terapéuticas, con los datos actualmente disponibles, el tratamiento con selexipag debería considerarse por el momento una última opción de tratamiento en aquellos pacientes que no responden o toleran los otros tratamientos disponibles, y deberá realizarse en unidades/ servicios hospitalarios con experiencia en el tratamiento de HAP.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Tras la decisión de financiación, el GCPT no considera necesario modificar el posicionamiento terapéutico de selexipag en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

REFERENCIAS

1. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012; 40: 596-603.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115:343-9.
3. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 34:1219.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D34-41.
5. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1573-619.
6. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009; 120: 992-1007.
7. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44:14-30.
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al, Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(25 Suppl): D34-41.
9. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe RT et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-50.
10. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al Treatment goals of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62: D73-81.
11. Galié N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37: 67-119.
12. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
13. Ficha técnica de Upravi (selexipag). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003774/WC500207173.pdf [Acceso junio de 2016].
14. EPAR de Upravi (selexipag). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003774/WC500207175.pdf [Acceso junio de 2016].
15. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522.
16. McCabe C, Bennett M, Doughty N, et al. Patient-reported outcomes assessed by the CAMPHOR questionnaire predict clinical deterioration in idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 144: 522.
17. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of Six-Minute-Walk Distance as a Surrogate Endpoint in Pulmonary Arterial Hypertension Trials. *Circulation* 2012;126: 349-56.
18. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2013; 369: 809-18.
19. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med.* 1990; 112: 485-91.
20. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
21. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000; 132: 425-34.



GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Servicio Aragonés de Salud

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, 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.

Fe de erratas

Con fecha 10 de agosto de 2017, se ha corregido la siguiente errata:

En el apartado de Discusión, en el décimo párrafo, donde decía:

“De acuerdo a las guías disponibles (11), el tratamiento de los pacientes con HAP en clase funcional II incluye ARE (bosentan, ambrisentan o macitentan), inhibidores de la PDE-5 (sildenafil o tadalafilo) o el estimulador de la guanilato ciclasa soluble riociguat (actualmente no financiado en España para la indicación en HAP).”

Se ha eliminado la siguiente información sobre el riociguat:

“(Actualmente no financiado en España para la indicación en HAP)”.