



Nuevas estrategias terapéuticas en HP

Dra Pilar Escribano Subias

Grupo 1: HAP

1. Hipertensión arterial pulmonar

1.1. Idiopática

1.2. Heredable

1.2.1. Mutación en *BMPR2*

1.2.2. Otras mutaciones

1.3. Inducida por drogas y toxinas

1.4. Asociada con:

1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo

1.4.2. Infección por el VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Cardiopatías congénitas (tabla 6)

1.4.5. Esquistosomiasis

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar ~~X~~ hemangiomas capilares pulmonares

1'.1. Idiopática

1'.2. Heredable

1'.2.1. Mutación en *EIF2AK4*

1'.2.2. Otras mutaciones

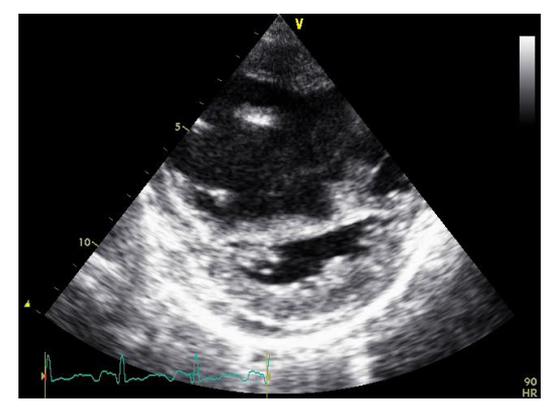
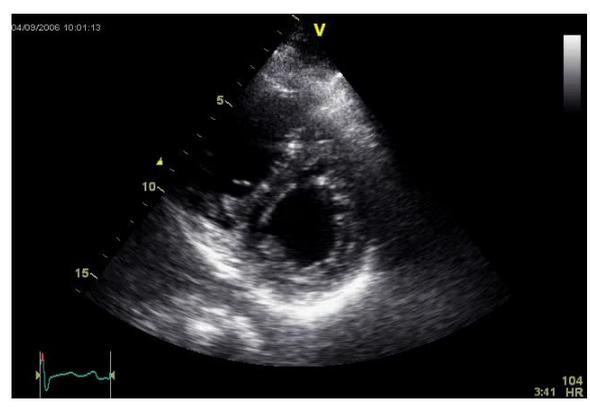
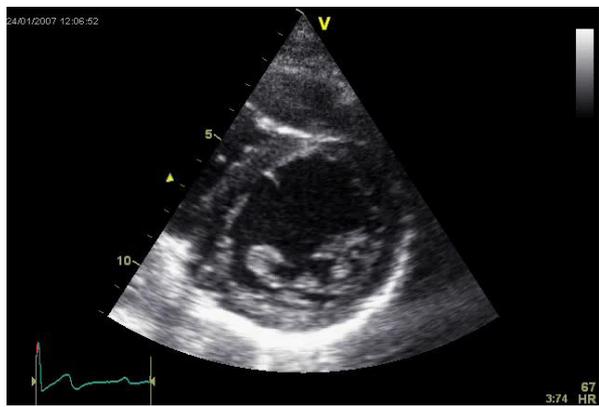
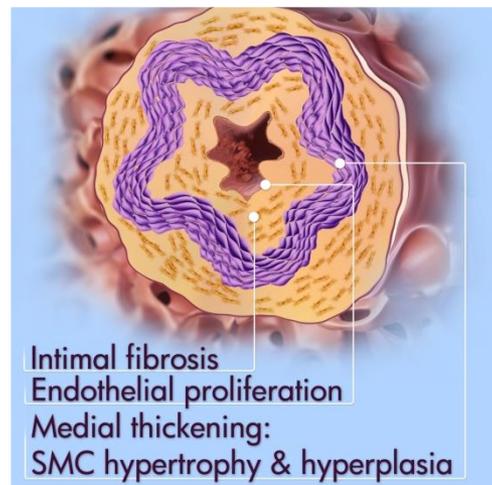
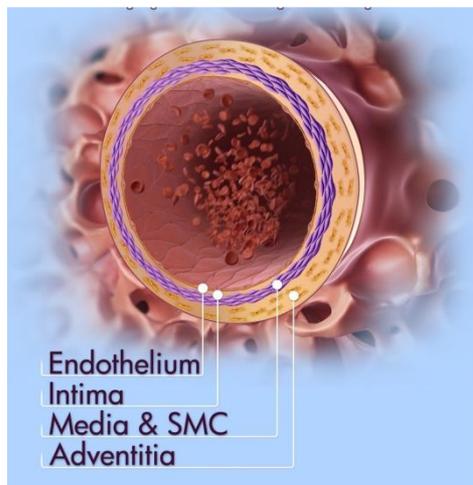
1'.3. Inducida por drogas, toxinas y radiación

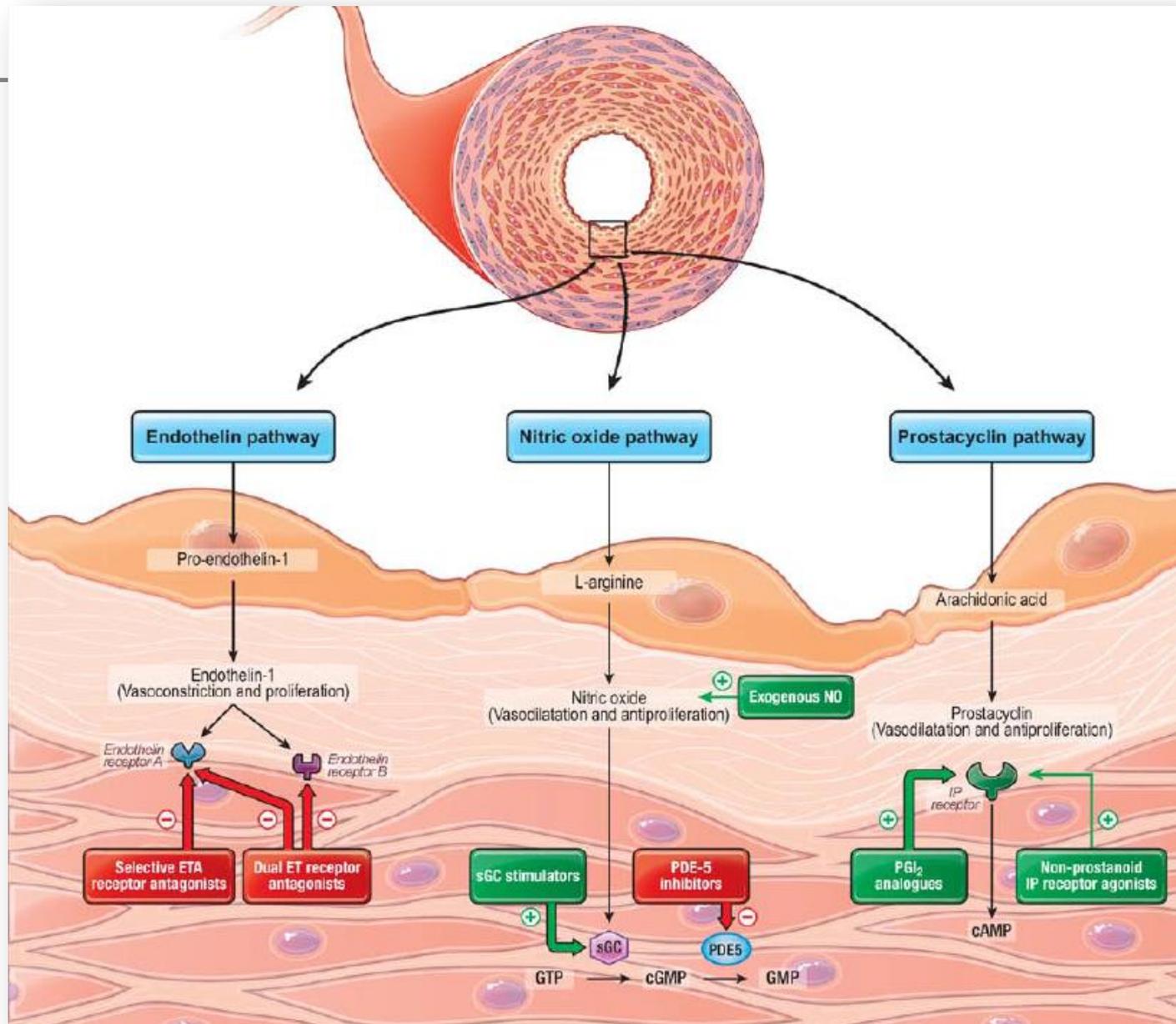
1'.4. Asociada con:

1'.4.1. Enfermedad del tejido conectivo

1'.4.2. Infección por el VIH





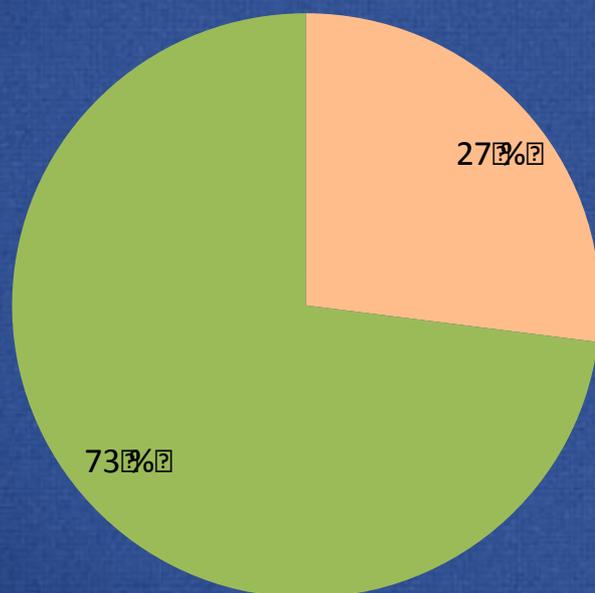


Evaluación pronóstica en la HAP

Factores pronósticos ^a (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (< 5%)	Riesgo intermedio (5-10%)	Riesgo alto (> 10%)
Signos clínicos de IC derecha	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de los síntomas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Síncope ocasional ^b	Síncopes de repetición ^c
CF-OMS	I, II	III	IV
PM6M	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test de esfuerzo cardiopulmonar	VO ₂ pico > 15 ml/min/kg (> 65% del predicho) VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ pico 11-15 ml/min/kg (35-65% del predicho) VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ pico < 11 ml/min/kg (< 35% del predicho), VE/VCO ₂ ≥ 45
Concentración plasmática de NT-proBNP	BNP < 50 ng/l, NT-proBNP < 300 ng/l	BNP 50-300 ng/l, NT-proBNP 300-1.400 ng/l	BNP > 300 ng/l, NT-proBNP > 1.400 ng/l
Imagen (ecocardiografía, RMC)	Área de AD < 18 cm ² sin derrame pericárdico	Área de AD 18-26 cm ² con derrame pericárdico mínimo o ausente	Área de AD > 26 cm ² con derrame pericárdico
Parámetros hemodinámicos	PAD < 8 mmHg, índice cardiaco ≥ 2,5 l/min/m ² , SvO ₂ > 65%	PAD 8-14 mmHg, índice cardiaco 2,0-2,4 l/min/m ² , SvO ₂ 60-65%	PAD > 14 mmHg, índice cardiaco < 2,0 l/min/m ² , SvO ₂ < 60%

Sólo una pequeña proporción de pacientes con HAP alcanzan sus objetivos de tratamiento

Objetivo del tratamiento: Mejorar a CF II

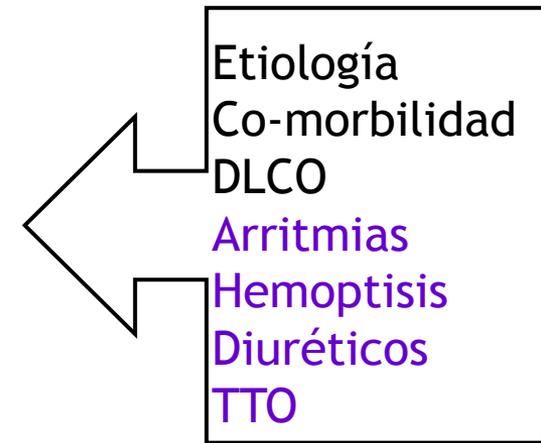


- Registro REVEAL
- El 27 % de pacientes mejoró a CF II desde la inclusión hasta la primera evaluación de seguimiento dentro del primer año de seguimiento

- Objetivo del tratamiento alcanzado
- Objetivo del tratamiento no alcanzado



	Bajo riesgo	
Clínica	CF I-II	
NT-ProBNP	Normal <400	
PC6M	>500 m	
PEC	Consumo pico O ₂ >15 ml/min/kg Consumo pico O ₂ >60% predicho Eq CO ₂ <45 l/min/l/min No shunt D-I Desaturación <10%	Apertura de shunt D-I TAS al máximo esfuerzo <120 mmHg o hipotensión
ECO	No derrame pericárdico TAPSE >20 Índice de excentricidad normal	Derrame pericárdico TAPSE <15 Índice de excentricidad >1.8 Área AD >19 cm ²
CCD	PAD <8 mmHg, IC >2.5-3 l/min/m ²	PAD <15 mmHg, IC <2 l/min/m ²



Riociguat

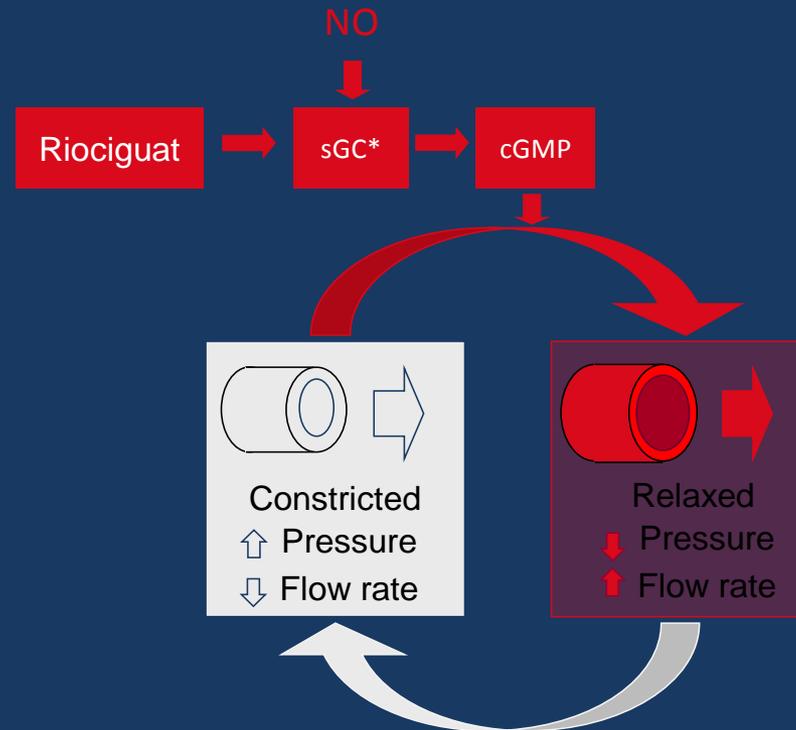
Riociguat: Mode of action

Riociguat increases the sensitivity of native soluble guanylate cyclase (sGC) to NO

Riociguat directly stimulates the native sGC independently of NO

Both actions lead to vasodilatation (and anti-proliferation)

Effect of riociguat is not limited by low NO levels (unlike PDE-5-I)



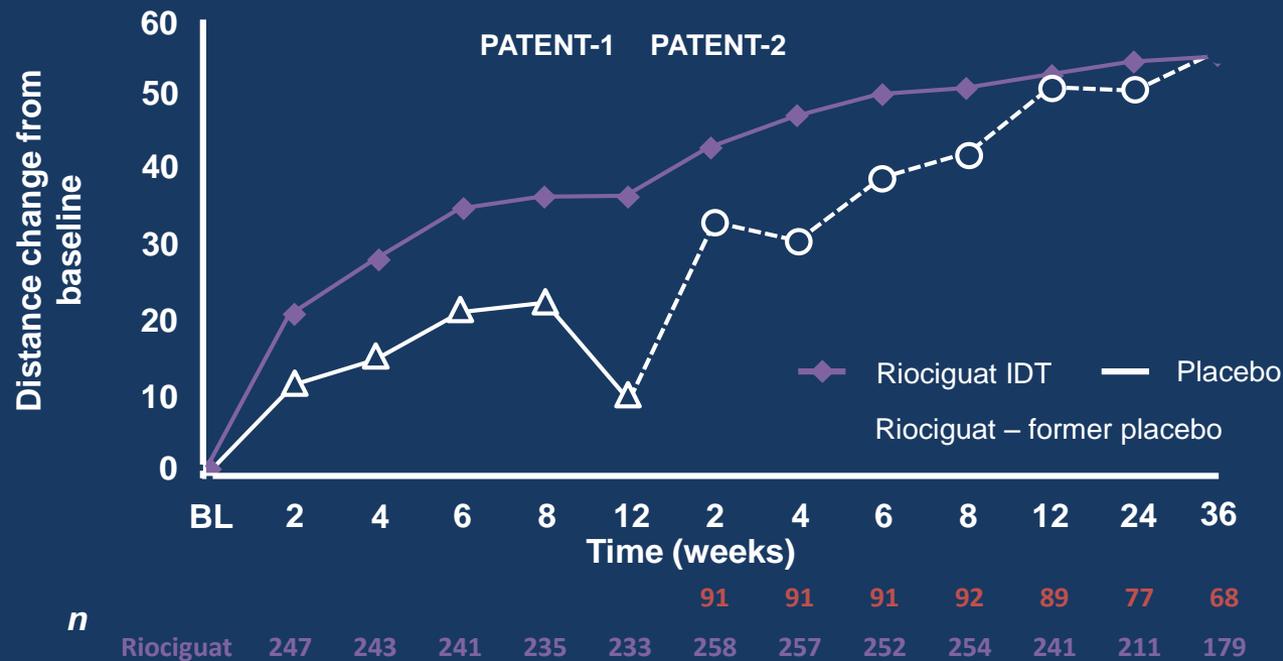
* native (intact)

PDE-5-I = phosphodiesterase-5-inhibitor
NO = nitric oxide

Open label extension: Patent 2

PATENT-2: open-label extension change in 6MWD from baseline

Mean change from baseline in 6MWD by visit in studies PATENT-1 and PATENT-2 (long-term safety population, observed cases)

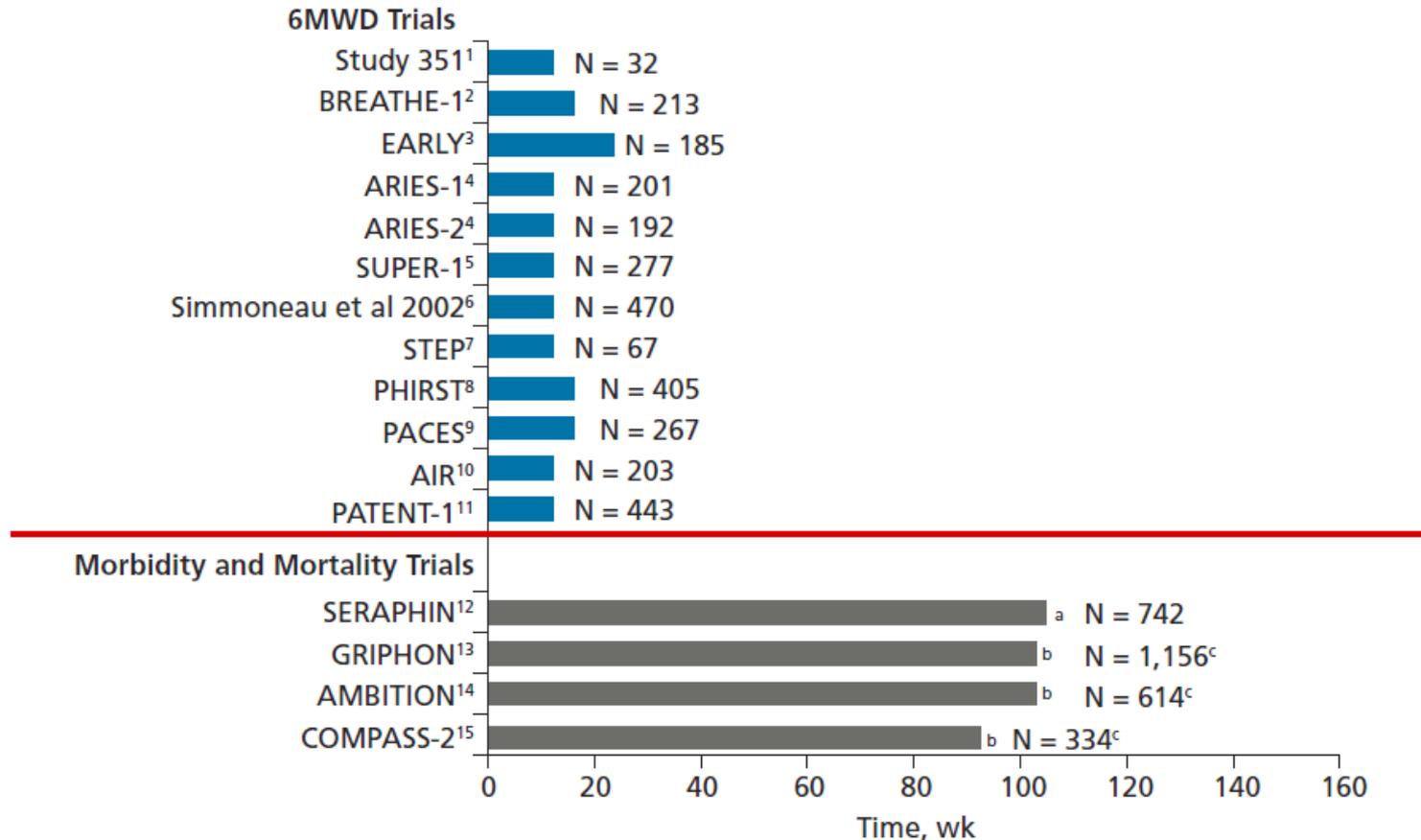


IDT: individual titration dose

Riociguat FDA Reviewer's Guide, August 2013.

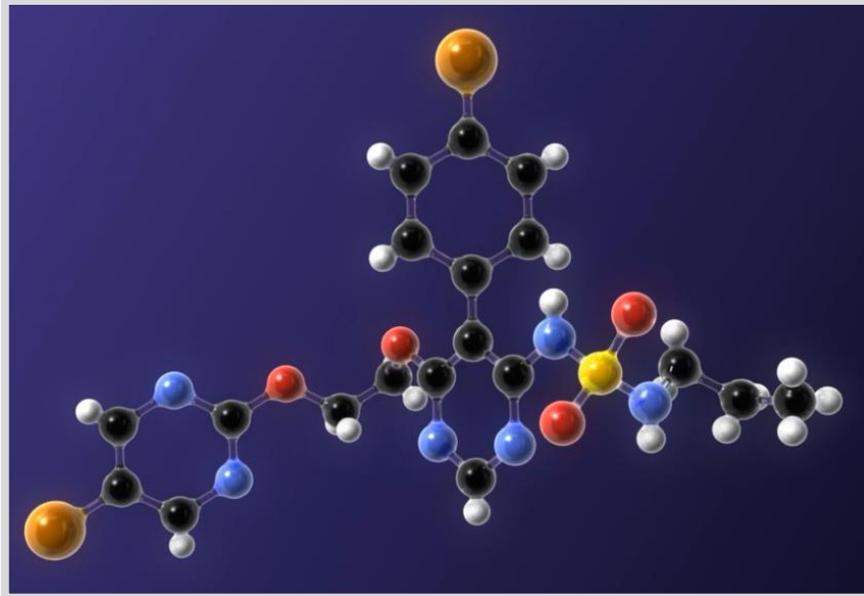
Evolución del objetivo principal en los ECC:

De la capacidad de esfuerzo a la morbilidad y mortalidad



^a Estimated mean study drug exposure. ^b Estimated median study drug exposure. ^c Estimated enrolment, final results not published.

Macitentan



Propiedades fisicoquímicas optimizadas²

Mayor afinidad por los receptores de ET, ocupación del receptor de larga duración³

Eficacia preclínica in vivo superior en comparación con otros ARE^{4,5}

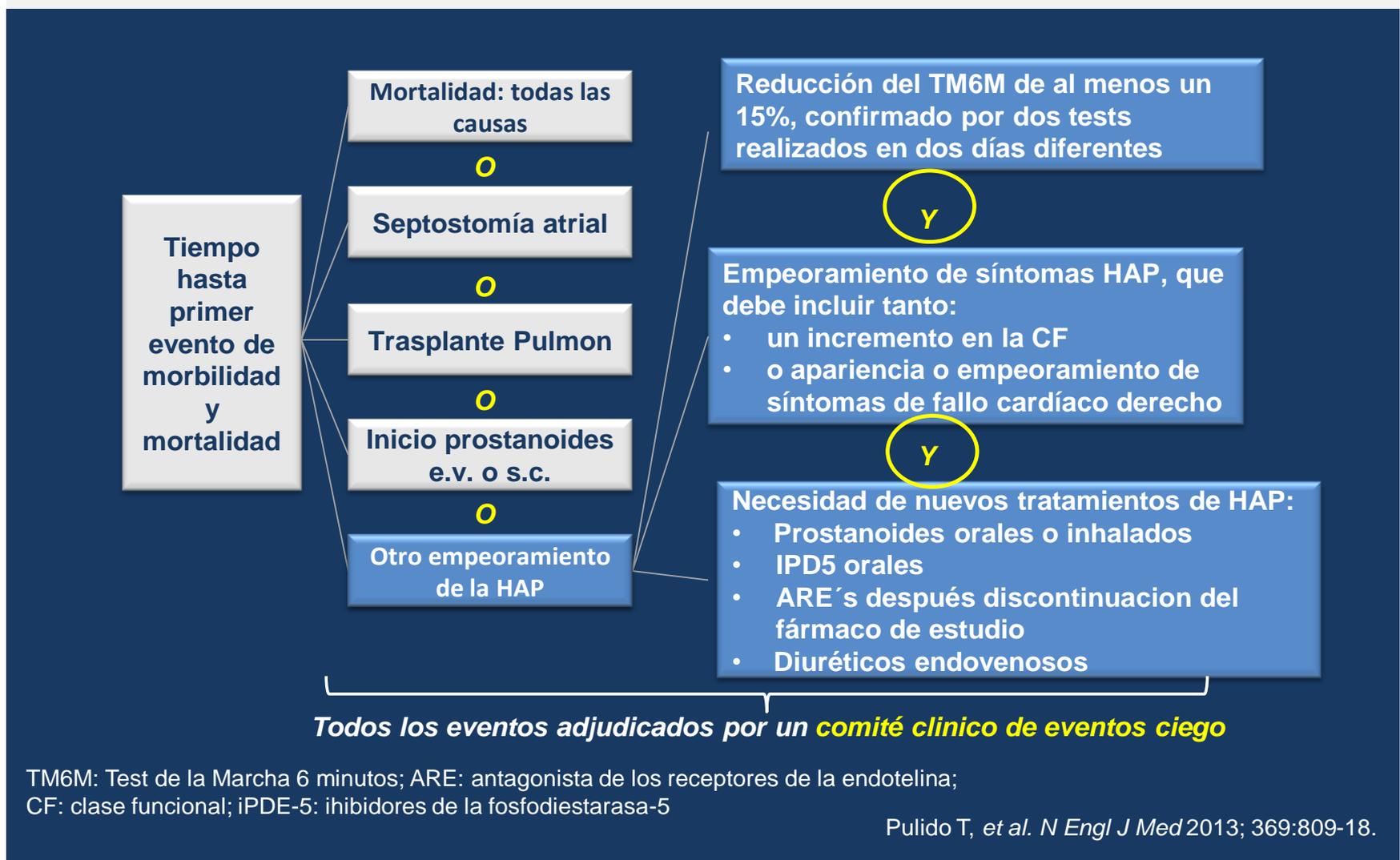
Sin interacciones relevantes con BSEP o NTCP^{6,7}

Sin interacciones relevantes con OATP hepática^{6,8}

BSEP: bomba exportadora de sales biliares
 NTCP: polipéptido de cotransporte taurocolato-sodio
 OATP: polipéptido transportador de aniones orgánicos

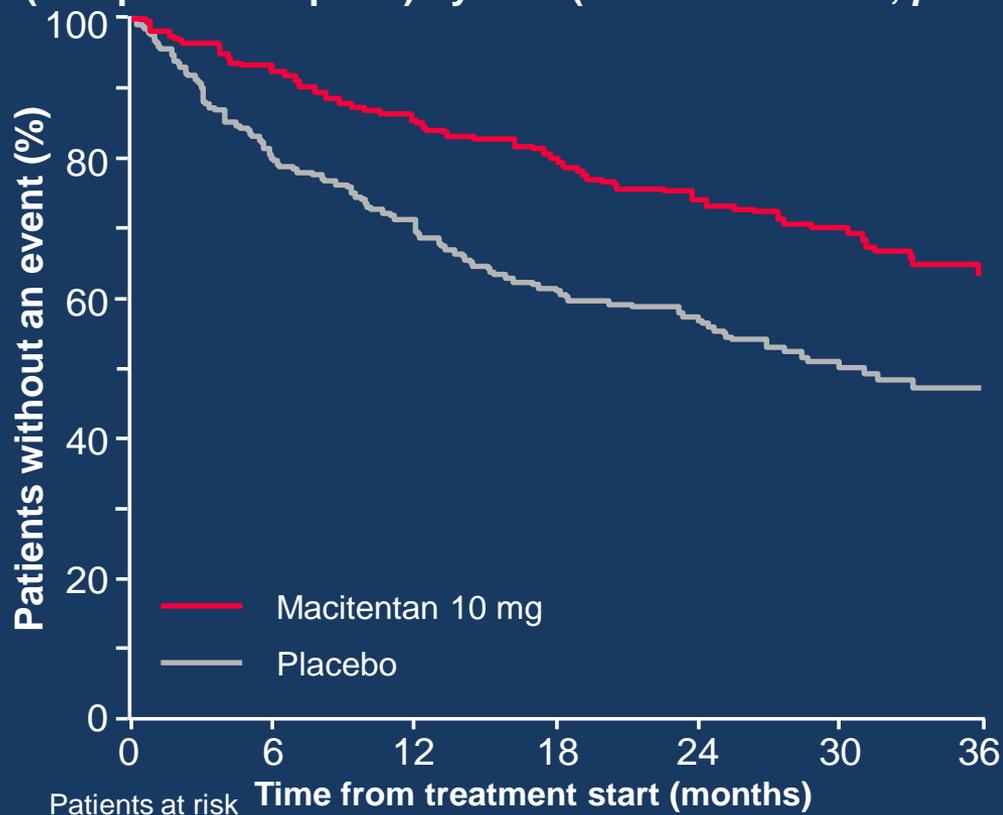
Bolli M, *et al. J Med Chem* 2012; 55:7849-61. 2. Iglarz M, *et al. J Pharmacol Exp Ther* 2008; 327:736-45. 3. Gatfield J, *et al. PloS One* 2012; 7(10):e47662. 4. Iglarz M, *et al. Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:A6445. 5. Iglarz M, *et al. Eur Respir J* 2012; 40: Suppl. 56:717s. 6. Treiber A, *et al. J Pharmacol Exp Ther* 2014; 350:130-43. 7. Dingemans J, *et al. Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:391-405. 8. Bruderer S, *et al. AAPS J* 2012

SERAPHIN: Macitentan



SERAPHIN: Macitentan

Macitentan reduced the risk of a morbidity/mortality event (composite endpoint) by 45% (hazard ratio 0.55; $p < 0.001$)



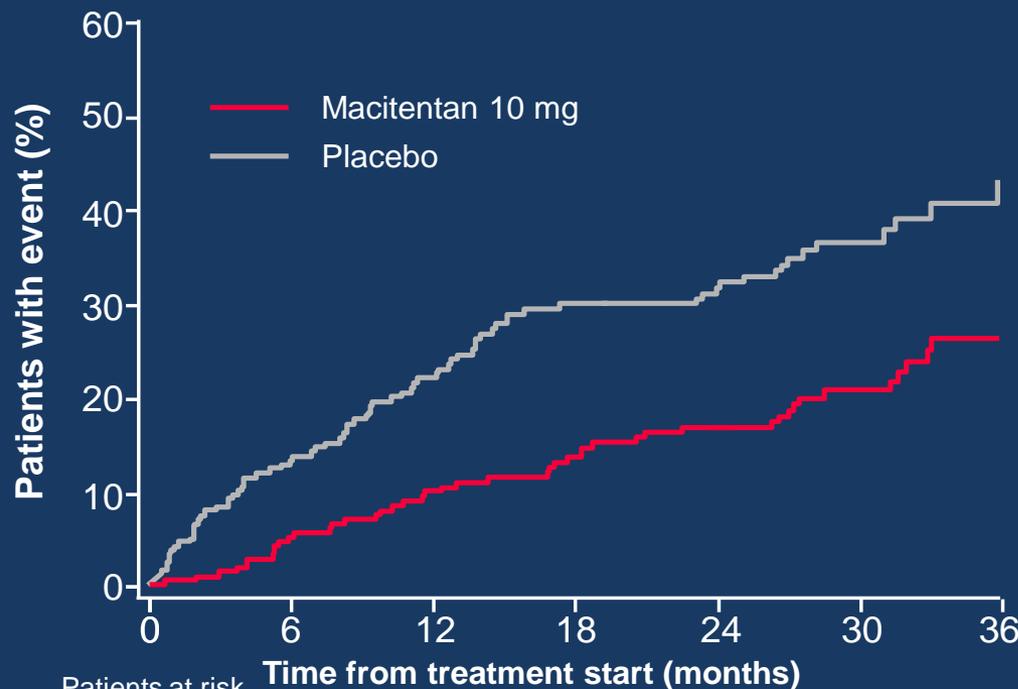
Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	
	242	208	187	171	155	91	41	Macitentan 10 mg
	250	188	160	135	122	64	23	Placebo

23; 29 March 2015

Pulido T, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:809-18.

SERAPHIN: Macitentan

Macitentan reduced the risk of PAH-related hospitalisation by 51.6% (hazard ratio 0.484; p value < 0.0001)



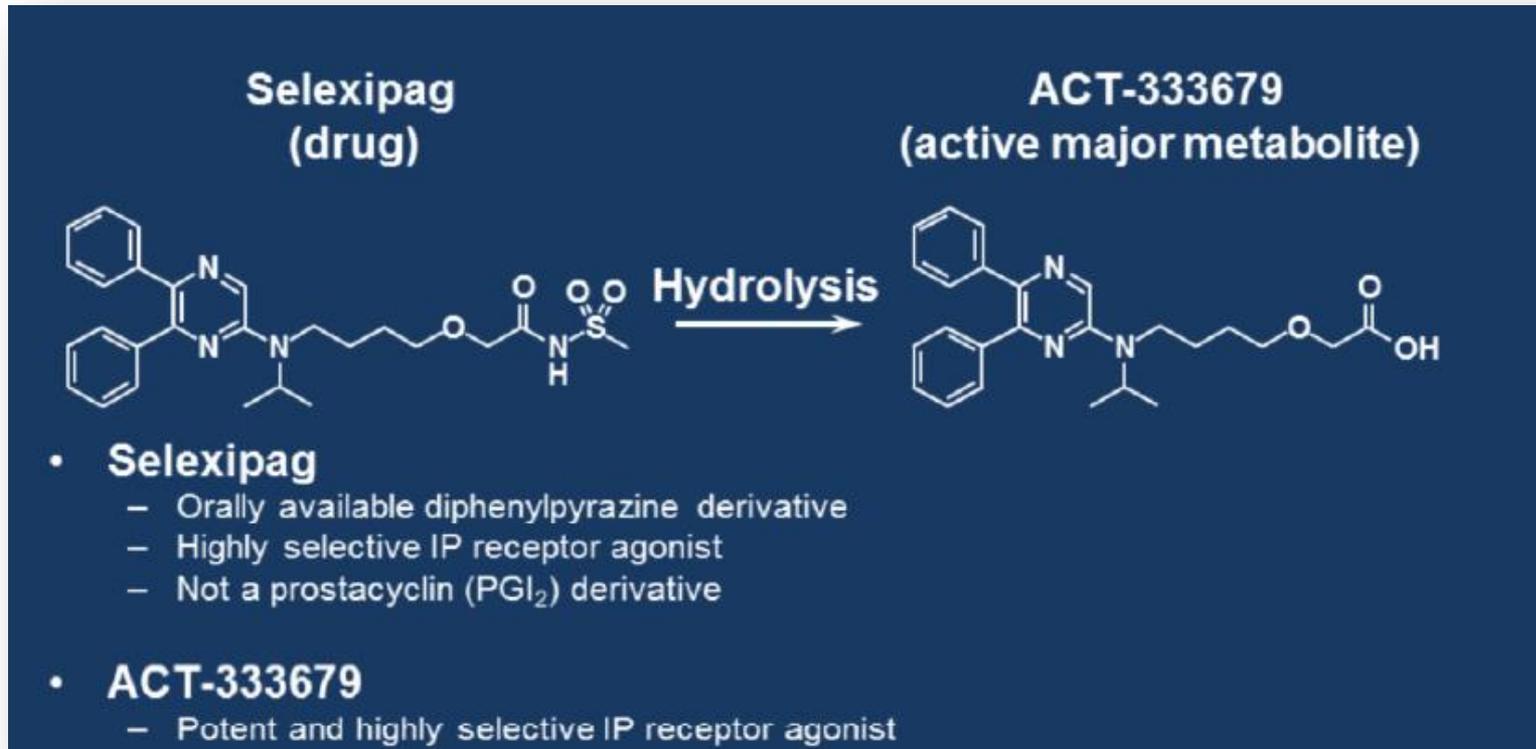
Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	
Macitentan 10 mg	242	203	183	166	152	86	39	Macitentan 10 mg
Placebo	250	188	155	132	119	62	22	Placebo

Up to end of double-blind treatment; post-hoc analysis

27; 29 March 2015

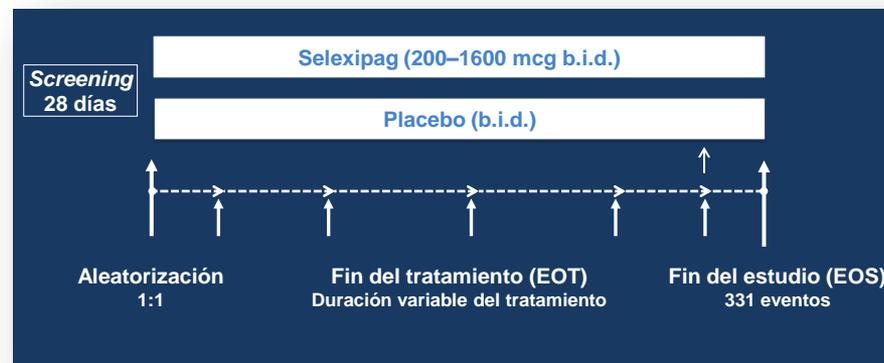
Channick RN, et al. *JACC Heart Fail* 2015; 3:1-8.

Selexipag

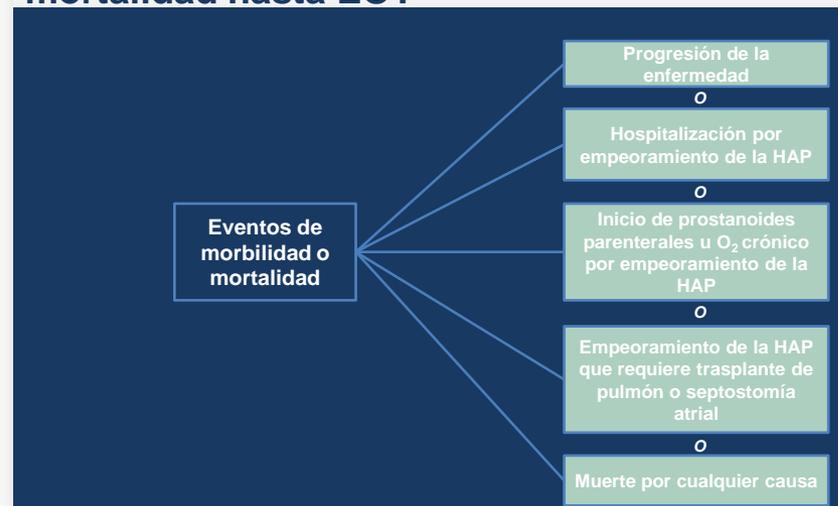


Selexipag: Ensayo clínico Griphon

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



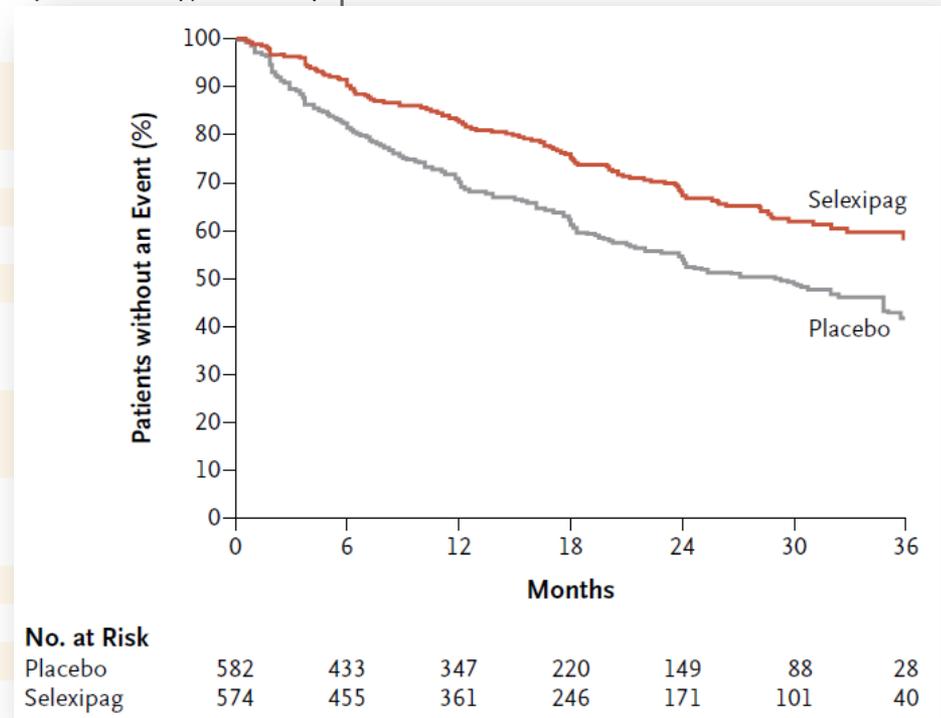
Variable principal
Tiempo hasta el primer evento de morbilidad o mortalidad hasta EOT



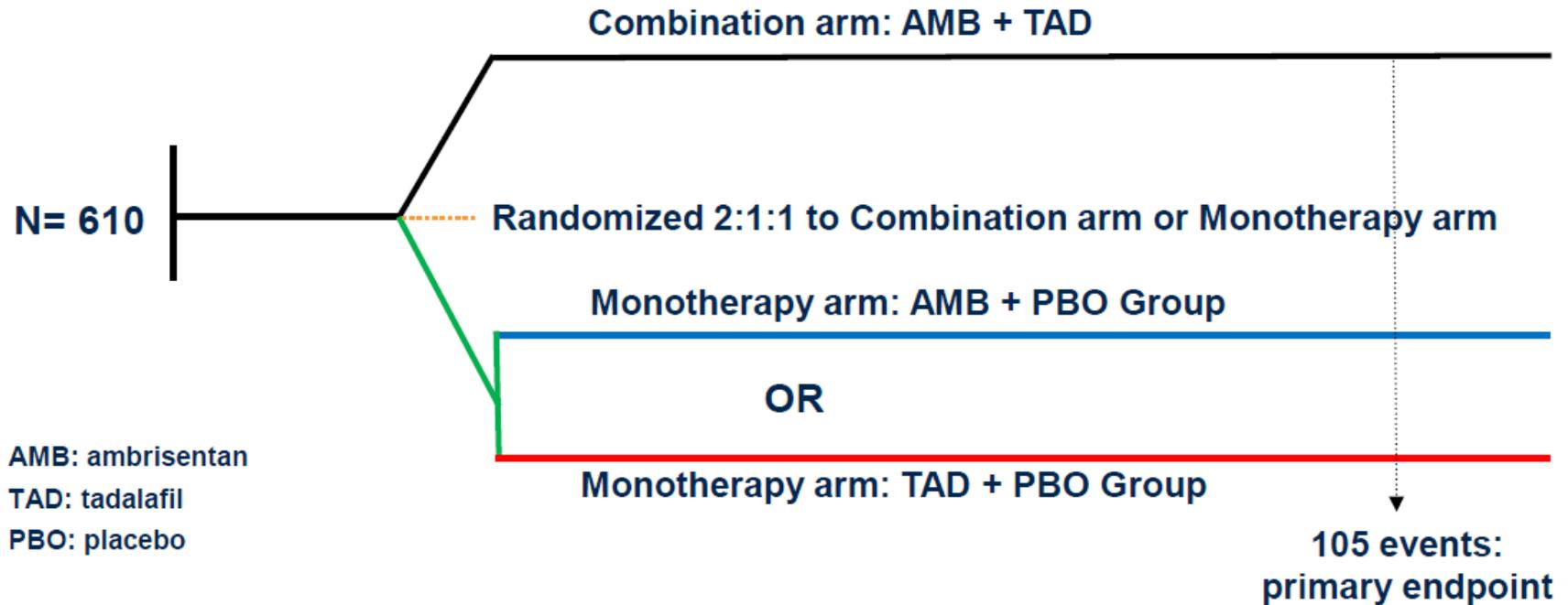
Selexipag: Ensayo clínico Grifphon

Table 2. End Points Related to Pulmonary Arterial Hypertension and Death.*

End Point	Placebo (N = 582)	Selexipag (N = 574)	Hazard Ratio (99% or 95% CI)†	P Value‡
	<i>no. of patients (%)</i>			
Primary end point: composite of death or a complication related to PAH up to the end of the treatment period§				
All events	242 (41.6)	155 (27.0)		
Hospitalization for worsening of PAH	109 (18.7)	78 (13.6)		
Disease progression	100 (17.2)	38 (6.6)		
Death from any cause	18 (3.1)	28 (4.9)		
Initiation of parenteral prostanoid therapy or long-term oxygen therapy for worsening of PAH	13 (2.2)	10 (1.7)		
Need for lung transplantation or balloon atrial septostomy for worsening of PAH¶	2 (0.3)	1 (0.2)		
Secondary end point: death due to PAH or hospitalization for worsening of PAH up to the end of the treatment period§				
All events	137 (23.5)	102 (17.8)		
Hospitalization for worsening of PAH	123 (21.1)	86 (15.0)		
Death due to PAH	14 (2.4)	16 (2.8)		
Secondary end point: death up to the end of the study **				
Death due to PAH	83 (14.3)	70 (12.2)	0.86 (0.63–1.18)	0.18
Death from any cause	105 (18.0)	100 (17.4)	0.97 (0.74–1.28)	0.42



AMBITION Study Design



AMB: ambrisentan
 TAD: tadalafil
 PBO: placebo

Following first event, subjects could receive Blinded Combination Therapy, and remained in the study

- Following the first event, subjects could receive blinded combination therapy, and remained in the study

El tiempo hasta Fracaso Clínico es un objetivo (endpoint) compuesto definido como la primera ocurrencia de cualquiera de los siguientes eventos:

1 Muerte (por cualquier causa)

2 Hospitalización por empeoramiento de la HAP (adjudicado), incluyendo cualquiera de los siguientes:

- Cualquier hospitalización por empeoramiento de la HAP
- Trasplante de pulmón o de pulmón y corazón
- Septostomía atrial
- Inicio de tratamiento con prostanoides parenterales

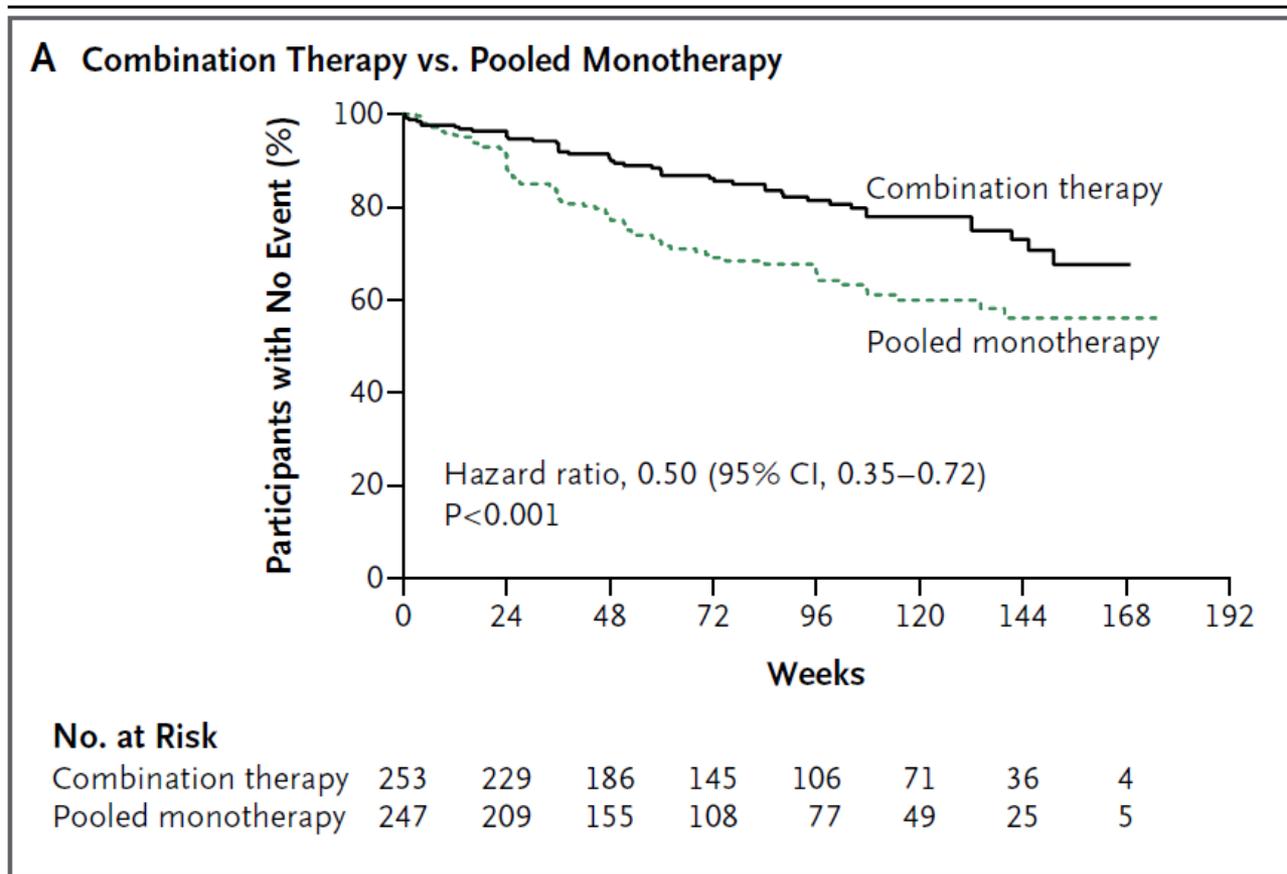
3 Progresión de la enfermedad (adjudicado), definida como:

- Descenso $> 15\%$ del TM6M respecto a basal, combinado con síntomas de CF III o IV OMS (en 2 visitas clínicas post basales consecutivas separadas al menos ≥ 14 días)

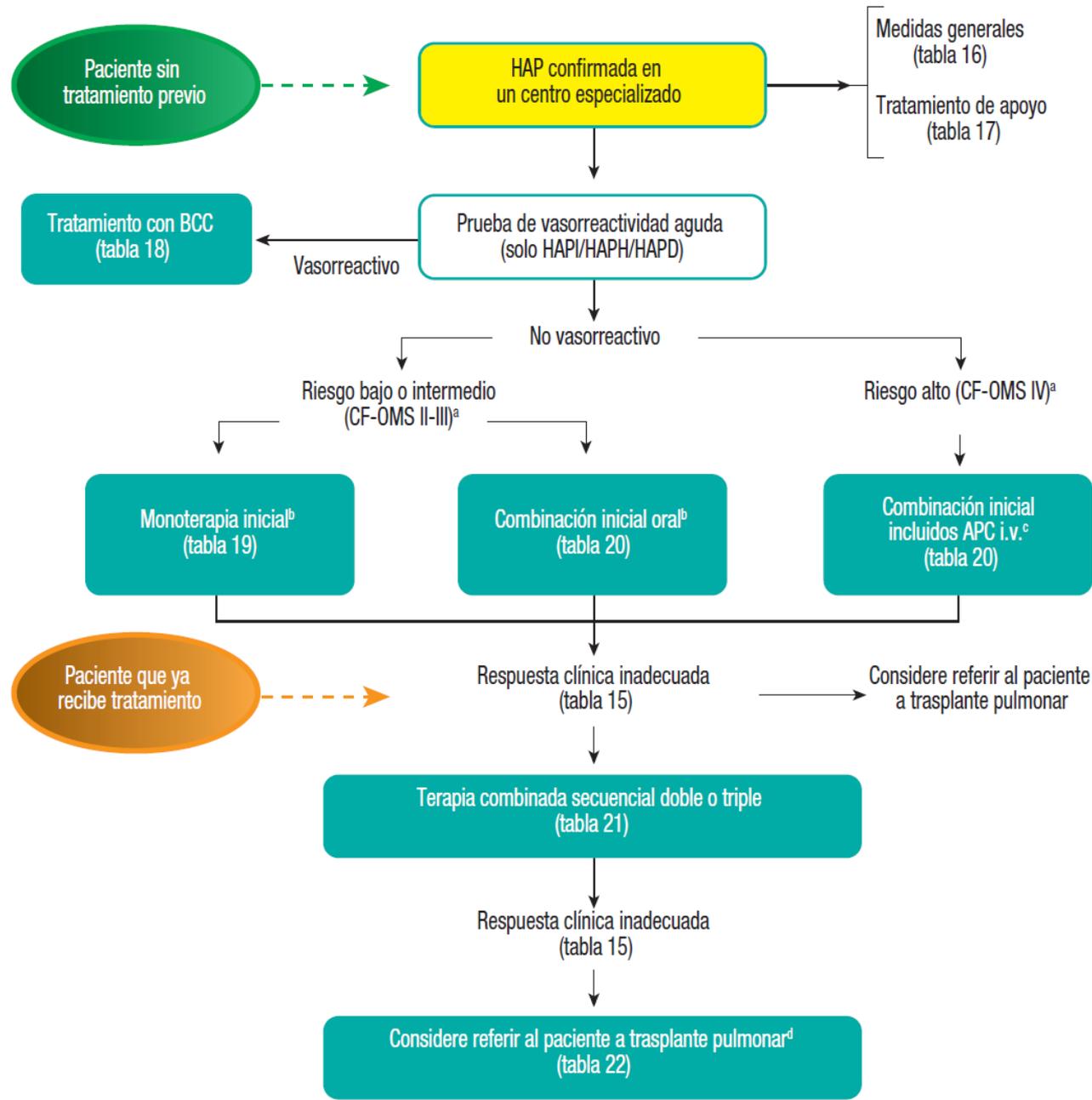
4 Respuesta clínica insatisfactoria a largo plazo, (adjudicado, todos los criterios exigidos):

- Haber recibido al menos ≥ 1 dosis del tratamiento aleatorizado y haber permanecido en el estudio durante al menos ≥ 6 meses.
 - Disminución del TM6M respecto a basal en 2 visitas clínicas post basales consecutivas con al menos ≥ 14 días de separación
 - Síntomas de clase III de la OMS valorados en dos visitas clínicas entre las que han transcurrido al menos ≥ 6 meses
-

AMBITION Study : Results



Patients in FCII appear to experience a greater benefit than those in FCIII (78.9% reduction in risk vs 42.4% respectively).

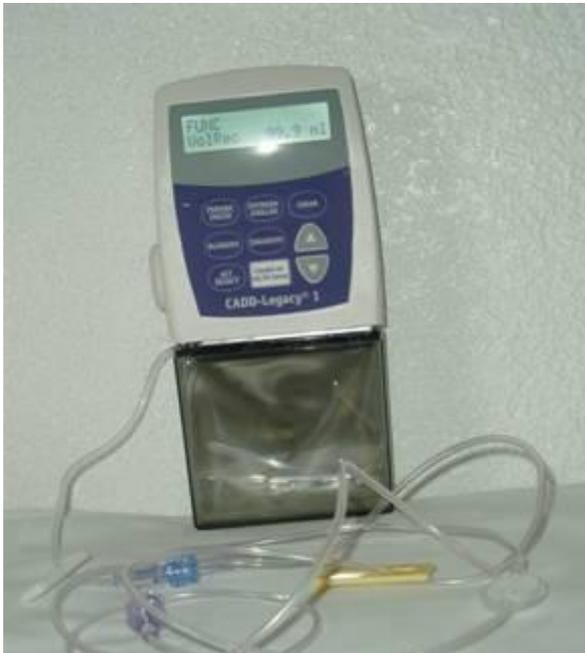


Monoterapia

		Class ^a -Level ^b					
		WHO-FC II		WHO-FC III		WHO-FC IV	
		I	C ^d	I	C ^d	-	-
Ambrisentan		I	A	I	A	IIb	C
Bosentan		I	A	I	A	IIb	C
Macitentan ^a		I	B	I	B	IIb	C
Sildenafil		I	A	I	A	IIb	C
Tadalafil		I	B	I	B	IIb	C
Vardenafil ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C
Riociguat		I	B	I	B	IIb	C
Epoprostenol	Intravenous ^e	-	-	I	A	I	A
Iloprost	Inhaled	-	-	I	B	IIb	C
	Intravenous ^g	-	-	IIa	C	IIb	C
Treprostinil	Subcutaneous	-	-	I	B	IIb	C
	Inhaled ^g	-	-	I	B	IIb	C
	Intravenous ^f	-	-	IIa	C	IIb	C
	Oral ^g	-	-	IIb	B	-	-
Beraprost ^g		-	-	IIb	B	-	-
Selexipag (oral) ^g		I	B	I	B	-	-

Combinado de entrada

Measure/ treatment	Class ^a -Level ^b					
	WHO-FC I		WHO-FC III		WHO-FC IV	
Ambrisentan + tadalafil ^d	I	B	I	B	IIb	C
Other ERA + PDE-5i	IIa	C	IIa	C	IIb	C
Bosentan + sildenafil + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Bosentan + i.v. epoprostenol	-	-	IIa	C	IIa	C
Other ERA or PDE-5i + s.c. treprostinil			IIb	C	IIb	C
Other ERA or PDE-5i + other i.v. prostacyclin analogues			IIb	C	IIb	C



Subdirección Enfermería
Área médica

Subdirección médica

Enfermera gestora
De casos

Supervisora
Planta de hospitalización

Soporte
administrativo

coordinador

Asistencia de 24h



Consulta de
1º diagnostico

Monográfica
C. Congénitas

Consulta
Alta resolución

Hospitalización

Investigación

Formación
continuada

Subdirección investigación

TYPE I



TYPE II



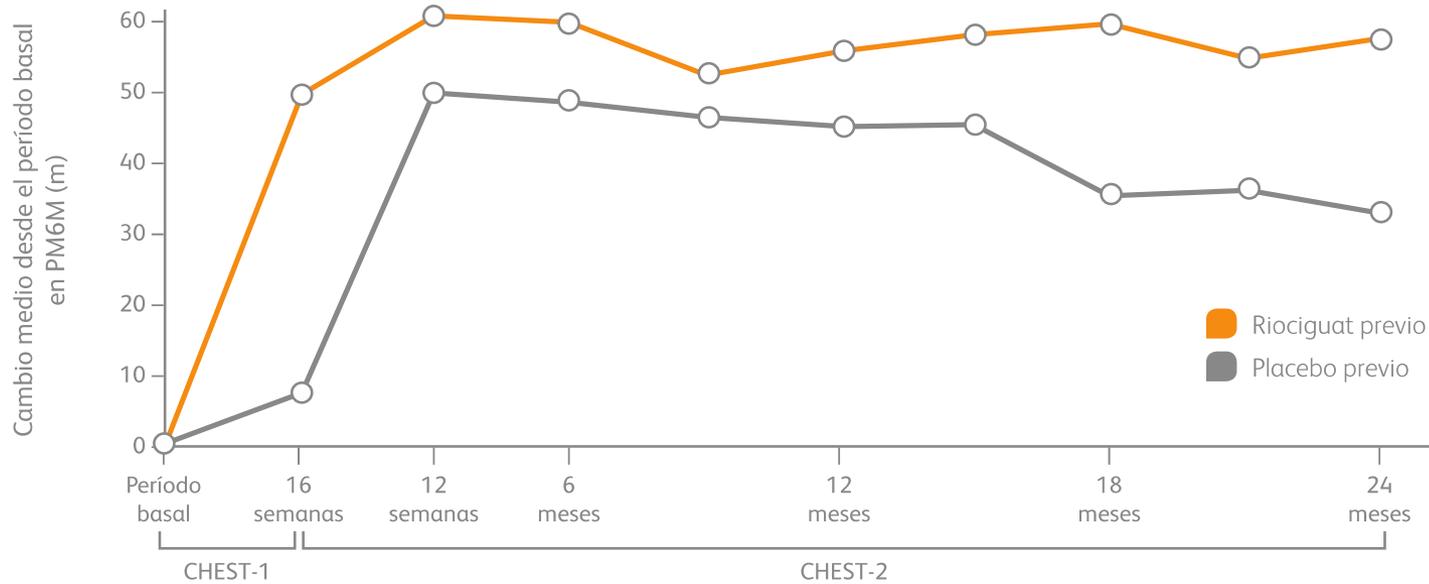
TYPE III



TYPE IV



Resultados a 2 años (CHEST-2): Cambio medio respecto al periodo basal en la PM6M

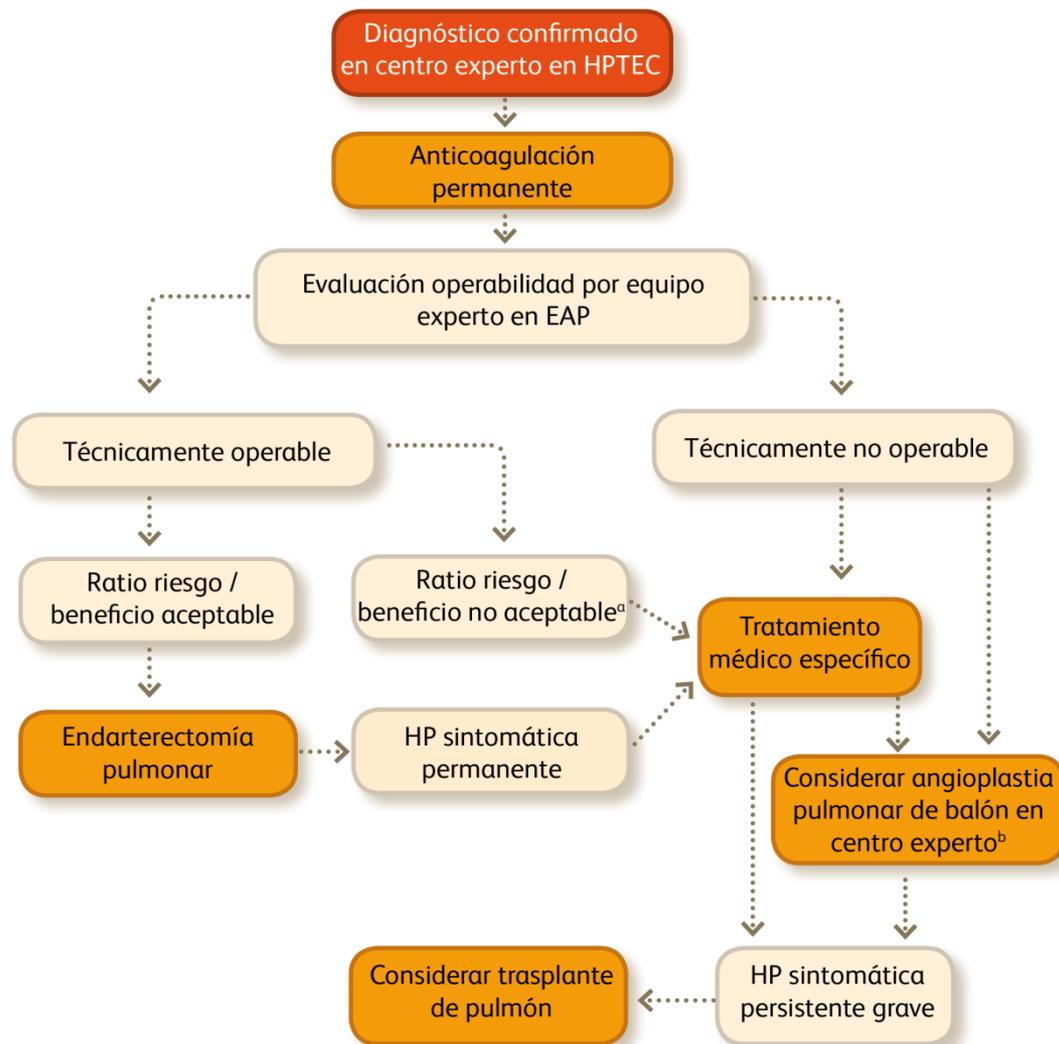


Valores absolutos de PM6M (m)

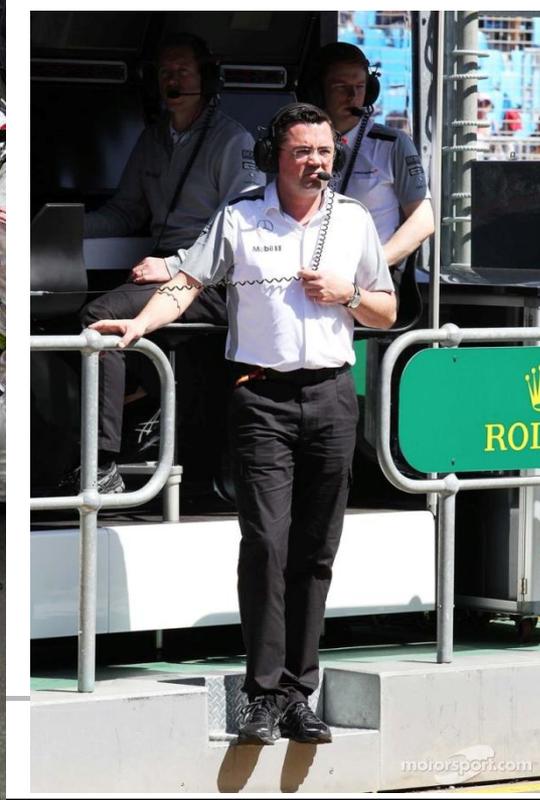
Riociguat previo	345	396	406	406	399	402	407	413	404	413
Placebo previo	360	368	414	411	409	408	407	396	397	395
N.º de pacientes										
Riociguat previo	155	154	145	143	145	138	136	127	130	107
Placebo previo	82	81	75	75	74	71	70	72	64	55

Tratamiento de la HPTEC

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En supervivientes de EP con disnea de ejercicio ha de considerarse HPTEC.	IIa	C
Se recomienda la anticoagulación permanente en todos los pacientes con HPTEC.	I	C
Se recomienda que en todos los pacientes con HPTEC, la valoración de la operabilidad y toma de decisiones acerca de otras estrategias terapéuticas se lleven a cabo en equipos de expertos multidisciplinar.	I	C
En pacientes con HPTEC se recomienda la EAP en arresto circulatorio hipotérmico profundo.	I	C
Se recomienda riociguat en pacientes sintomáticos que han sido clasificados por un panel de expertos en HPTEC, que incluya al menos un cirujano con experiencia en EAP, como pacientes con HPTEC persistente / recurrente tras tratamiento quirúrgico o con HPTEC inoperable.	I	B
Puede considerarse el uso fuera de indicación de medicamentos aprobados para la HAP en pacientes sintomáticos que hayan sido clasificados por un panel de expertos en HPTEC, que incluya al menos un cirujano con experiencia en EAP, como pacientes con HPTEC inoperable.	IIb	B
Puede considerarse la APB en pacientes que son técnicamente no operables o que poseen un ratio riesgo/beneficio para EAP desfavorable.	IIb	C
No se recomienda la valoración de HPTEC en supervivientes de EP asintomáticos.	III	C



APB: angioplastia pulmonar de balón; HAP: hipertensión arterial pulmonar.



motorsport.com

motorsport.com

Angioplastia de AP: Experiencia preliminar con 7 pac.

Parámetros hemodinámicos, clase funcional y biomarcadores basales y tras finalizar los procedimientos de angioplastia con balón de las arterias pulmonares

	Valores basales	Valores finales	Variación media (%)	p
Presión arterial pulmonar media (mmHg)	56 ± 17	36 ± 10	-28	< 0,06
Resistencias vasculares pulmonares (UW)	11,78 ± 4	6,1 ± 2,2	-41	< 0,02
Índice cardiaco (l/min/m ²)	2,28 ± 0,4	2,64 ± 0,6	+15,7	< 0,1
Clase funcional NYHA (grados I-IV)	3,8 ± 0,2	2,3 ± 0,2	+39	< 0,001
NT-proBNP (pg/dl)	1.366 ± 929	646 ± 677	-52	< 0,1

