

**NUMERO DE PROYECTO: 200130**

**EMPRESA BENEFICIADA: BAYER DE MÉXICO S.A. DE C.V.**

**TÍTULO DEL PROYECTO: ESTUDIO CLINICO FASE III ALEATORIO EN PACIENTES CON HAP/HPTEC INOPERABLE O PERSISTENTE PARA EVALUAR EFICACIA Y SEGURIDAD DEL INNOVADOR RIOCIGUAT BAY63-2521, UNICO EN SU TIPO A NIVEL MUNDIAL**



**riociguat - BAY 63-2521**



**OBJETIVO DEL PROYECTO:** Demostrar la eficacia y seguridad del uso del medicamento innovador Riociguat en el tratamiento de la Hipertensión pulmonar idiopática y secundaria a trombo-embolia pulmonar crónica inoperable.

**PRINCIPALES ACTIVIDADES REALIZADAS:** México participó en 5 protocolos multinacionales de Investigación clínica para analizar la eficacia y seguridad del uso de Riociguat en pacientes afectados de hipertensión arterial pulmonar. Dos de estos protocolos fueron doble ciego contra placebo, y dos mas fueron abiertos para corroborar seguridad y seguimiento de la eficacia. Uno más esta en fase de desarrollo para permitir el acceso temprano a este tratamiento a pacientes recién diagnosticados.

**BREVE DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO:** En la fase de anteproyecto se realizaron estudios de factibilidad y se seleccionaron unidades de Investigación especializadas en Dx y Tx de Hipertensión arterial pulmonar. Se solicitó la aprobación de los protocolos ante comités de ética e investigación , una vez obtenidas estas se solicitó aprobación para realizar el proyecto a la SS a través de COFEPRIS.

Proceso de Investigación.- Primera Fase de escrutinio Diagnóstico, previa información al paciente y solicitud de firma de consentimiento informado. En las unidades especializadas se realizó el diagnóstico de HAP y se determinó cuáles fueron de tipo Idiopático y cuáles pacientes debido a trombo-embolia pulmonar crónica. Estos últimos pacientes fueron analizados por un panel de cirujanos expertos en Tromboendarterectomía pulmonar. Para determinar si no era posible su tratamiento mediante intervención quirúrgica. Una vez determinado el diagnóstico y cumplidos los criterios de Ingreso se asignó aleatoriamente al grupo de tratamiento con fármaco activo o con placebo. Se realizó un periodo de ajuste individual de la dosis de 8 semanas, posteriormente recibieron el tratamiento por 12 o 16 semanas según el protocolo asignado. Una vez completada esta fase pasaron a el respectivo protocolo de extensión en donde todos los pacientes recibieron fármaco activo y ya no hubo grupos con placebo.

Se realizó en la fase de extensión nuevamente un periodo de ajuste de dosis óptima individual, y después se dio seguimiento a los pacientes al menos cada 3 meses. Los pacientes siguen recibiendo actualmente el tratamiento. Se han realizado cortes para análisis estadístico de la información, al final de la fase cegada y un corte adicional en la parte abierta.

## RESULTADOS DEL PROYECTO:

El riociguat (BAY 63-2521) es el primero de una nueva clase de fármacos, los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble (GCs), y se está desarrollando para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). tiene un modo de acción doble: sensibiliza a la GCs al óxido nítrico (NO) del propio cuerpo y también puede aumentar la actividad de la GCs en ausencia de NO, provocando efectos de vasorrelajación, antiproliferación y antifibróticos

En el **estudio pivote de fase III 11348 CHEST-1**, las dosis de 1.0-2.5 mg de Riociguat como régimen de titulación por 16 semanas causó una mejoría estadística y clínicamente significativa en la 6MWD (prueba de caminata de 6 minutos) en comparación con el placebo en pacientes que sufrieron hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) inoperable o hipertensión pulmonar (HP) recurrente o persistente después del tratamiento quirúrgico.

En CHEST-1, consistente con los efectos observados para la 6MWD, el riociguat tuvo efectos superiores al placebo en las variables secundarias de eficacia predefinidas RVP, NT-proBNP y clase funcional de la OMS que fueron estadística y clínicamente significativos.

En CHEST-1 el Riociguat probó ser seguro y bien tolerado al usar un régimen de titulación de dosis individual (1.0-2.5 mg).

Durante el **Estudio 11349 CHEST-2** (extensión a largo plazo de CHEST-1) se mantuvieron el beneficio clínico y el perfil de seguridad observados en CHEST-1, y los sujetos tratados previamente con placebo durante CHEST-1 mejoraron en un grado similar a los sujetos que recibieron Riociguat durante el estudio principal (CHEST-1).

En el **estudio pivote de fase III 12934 PATENT-1** la administración de una dosis de 1.0-2.5 mg de Riociguat como régimen de titulación por 12 semanas produjo una mejoría estadística y clínicamente significativa en la 6MWD en comparación con el placebo en sujetos con HAP sintomática.

Además, consistente con los efectos observados para la 6MWD, el Riociguat tuvo efectos superiores al placebo en las variables secundarias de eficacia predefinidas: RVP, NT-proBNP, clase funcional de la OMS, tiempo hasta el empeoramiento clínico y la escala de Borg, que fueron estadística y clínicamente significativos.

En la población de sujetos bajo investigación el Riociguat es seguro y bien tolerado como un régimen de titulación de dosis individual (1.0-2.5 mg).

Durante el **Estudio 12935 PATENT-2** (extensión a largo plazo de PATENT-1), las evaluaciones exploratorias de la eficacia indican que el efecto del tratamiento con Riociguat, observado por primera vez en PATENT-1, se mantuvo durante el largo plazo en PATENT-2.

**IMPACTOS DEL PROYECTO:** El Riociguat es el primer fármaco que muestra resultados de eficacia consistentes en 2 clases de HP: HPTEC e HAP, sobre un rango amplio de puntos finales de eficacia y para los principales subgrupos de pacientes de interés (HPTEC: pacientes inoperables y pacientes con HPTEC persistente o recurrente después de terapia quirúrgica; HAP: para pacientes nunca tratados y pacientes pretratados con antagonistas del receptor de la endotelina o prostanoides). Al mismo tiempo, el Riociguat tiene un perfil de seguridad que es consistente entre los pacientes con HPTEC e HAP. Tanto la HPTEC como la HAP son enfermedades caracterizadas como enfermedad progresivas, con una expectativa de vida limitada a pesar de las opciones de tratamiento disponibles actualmente. Los pacientes tratados con Riociguat tuvieron tasas de eventos consistentemente más bajas que el placebo para la mortalidad por todas las causas, los eventos adversos serios y las discontinuaciones por eventos adversos, y baja mortalidad durante el tratamiento extendido. No hubo indicio de pérdida de la eficacia durante el tratamiento extendido.