

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 724**

51 Int. Cl.:

A61K 31/505 (2006.01)

C07D 239/04 (2006.01)

A61P 9/12 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.12.2007 E 07855065 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 2101777**

54 Título: **Composición para tratar una hipertensión pulmonar**

30 Prioridad:

12.12.2006 US 869667 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.09.2015

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**GERBER, MICHAEL J. y
DUFTON, CHRISTOPHER**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 544 724 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición para tratar una hipertensión pulmonar

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento de un sujeto que tiene una afección de hipertensión pulmonar, y para mejorar el desenlace clínico en un sujeto tal.

10 **Antecedentes de la invención**

La hipertensión pulmonar (HP) se ha clasificado previamente como primaria (idiopática) o secundaria. Recientemente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado la hipertensión pulmonar en cinco grupos:

- 15 Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar (HAP);
 Grupo 2: HP con enfermedad cardíaca izquierda;
 Grupo 3: HP con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia;
 Grupo 4: HP debida a enfermedad trombotica y/o embólica crónica; y
 20 Grupo 5: diversas afecciones (por ejemplo, sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis y compresión de vasos pulmonares).

Véase, por ejemplo, Rubin (2004) Chest 126:7-10.

- 25 La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave, progresiva y potencialmente mortal de la vasculatura pulmonar, caracterizada por vasoconstricción profunda y una proliferación anormal de células de músculo liso en las paredes de las arterias pulmonares. La constricción grave de los vasos sanguíneos en los pulmones conduce a presiones arteriales pulmonares muy altas. Estas altas presiones dificultan que el corazón bombee la sangre a través de los pulmones para ser oxigenada. Los pacientes con HAP padecen disnea extrema, ya que el corazón lucha por bombear contra estas altas presiones. Los pacientes con HAP normalmente desarrollan
 30 aumentos significativos en la resistencia vascular pulmonar (RVP) y elevaciones sostenidas en la tensión arterial pulmonar (TAP), que por último lugar conducen a insuficiencia ventricular derecha y muerte. Los pacientes diagnosticados con HAP tienen un mal pronóstico y calidad de vida igualmente comprometida, con una esperanza de vida media de 2 a 5 años desde el momento del diagnóstico si no se trata.

- 35 La endotelina-1 (ET-1) es el miembro primario de una familia de potentes péptidos vasoconstrictores, que son conocidos por desempeñar una función esencial en la fisiología cardiovascular del mamífero. La ET-1 se sintetiza *de novo* y se libera de células endoteliales en respuesta a varios factores, que incluyen angiotensina II, catecolaminas, citocinas, hipoxia y estrés por cizallamiento. Dos subtipos de receptores, el receptor de endotelina tipo A (ET_A) y el receptor de endotelina tipo B (ET_B), median en los efectos de la ET-1. En seres humanos, el receptor de ET_A se
 40 expresa preferencialmente en células de músculo liso vasculares y es principalmente responsable de los efectos vasoconstrictores de la ET-1. A diferencia, los receptores de ET_B se encuentran principalmente en el endotelio vascular, y su activación produce vasodilatación mediante la producción de óxido nítrico y prostaciclina. El receptor de ET_B también participa en la regulación de las concentraciones circulantes de ET-1, mediante efectos sobre la expresión de la enzima convertidora de endotelina (ECE-1), y la síntesis y recaptación de ET-1 por células
 45 endoteliales.

- El ambrisentano es un antagonista de los receptores de endotelina (ERA) de la clase ácido propanoico no sulfonamida con alta afinidad (-12 pM) por el receptor de ET_A. El bosentano, un ERA de clase sulfonamida no selectivo, está aprobado para el tratamiento de HAP en pacientes con síntomas de la clase III o IV funcional de la
 50 OMS. El sitaxsentano es otro ERA de clase sulfonamida que es selectivo para el receptor de ET_A. El sitaxsentano está actualmente en revisión para la autorización de comercialización como un terapéutico para HAP.

- El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 4 de diciembre 2003 (<http://www.pniewswire.com/cgi-bin/stories.pl?ACCT=104&STORY=/www/story/12-04-2003/0002069898&EDA=1>), anunció la finalización de un
 55 ensayo de fase II de ambrisentano en HAP y el inicio de ensayos de fase III. El comunicado estableció que los ensayos de fase II evaluarían dosis orales de 2,5 mg, 5,0 mg y 10,0 mg de ambrisentano administrado una vez al día, y tendría como criterio principal de valoración de la eficacia la capacidad de ejercicio, que mide el cambio desde el nivel inicial en la distancia de marcha de 6 minutos (6MWD) en comparación con placebo, y criterios secundarios de valoración que incluyen el índice de disnea de Borg (BDI), clase funcional de la OMS y una
 60 evaluación de la calidad de vida.

- El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 8 de enero de 2004 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=7590808&highlight=>), anunció el
 65 enrolamiento de pacientes en ensayos clínicos de fase III de ambrisentano para el tratamiento de HAP. Según el comunicado de prensa, los ensayos de fase II habían demostrado un aumento estadísticamente significativo y clínicamente significativo en el criterio primario de valoración de la eficacia (capacidad de ejercicio medida por

6MWD) en los cuatro grupos de dosis de ambrisentano probados.

5 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 16 de febrero de 2004 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759478&highlight=>), anunció la inminente presentación de resultados detallados del estudio de fase II de ambrisentano en HAP, en la Conferencia Internacional de la Sociedad Torácica Americana (ATS) de 2004 (Rubin (2004) "Ambrisentan Improves Exercise Capacity and Clinical Measures in Pulmonary Arterial Hypertension" ATS 21-26 de mayo de 2004).

10 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 24 de mayo de 2004 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759469&highlight=>) informó de mejoras en 6MWD, BDI y la clasificación funcional de la OMS observadas en el estudio de fase II. Adicionalmente, el comunicado de prensa mencionó la idoneidad de ambrisentano para la dosificación de una vez al día.

15 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 10 de febrero de 2005 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759971&highlight=>), anunció que se seleccionaron dos resúmenes que describen efectos del ambrisentano en pacientes con HAP para su presentación en la ATS 2005 en San Diego. (Gabe (2005) "Ambrisentan Long-Term Safety and Efficacy in Pulmonary Arterial Hypertension 1-Year Follow-Up", ATS 23 de mayo de 2005; Frost (2005) "Ambrisentan Improves 6MWD Comparably for WHO Class II and III PAH Patients" ATS 22 de mayo de 2005). Se estableció que los datos de un año demostraron que ambrisentano produjo un beneficio significativo y duradero sobre la capacidad de ejercicio y otras medidas clínicas de HAP y que los pacientes con HAP de clase II y III de la OMS tienen mejora significativa y comparable en la capacidad de ejercicio, sugiriendo que los efectos del ambrisentano no están limitados por el "efecto techo" en pacientes con síntomas de HAP menos graves.

25 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 19 de mayo de 2005 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759658&highlight=>), informó del inicio de un ensayo clínico para evaluar ambrisentano en pacientes con HAP que habían suspendido previamente la terapia con bosentano o sitaxsentano debido a anomalías en la prueba de la función hepática (LFT), específicamente elevadas concentraciones de aminotransferasas en suero.

30 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 23 de mayo de 2005 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759656&highlight=>), informó de datos adicionales presentados por Galie (2005) ATS 2005, citado anteriormente, que se estableció que mostraron mejoras en una prueba de marcha de 6 minutos (6MWT) acompañada de niveles mejorados de disnea (dificultad al respirar) para pacientes de la clase II y III de la OMS. El comunicado informó de una tasa de supervivencia de un año del 92 % para los pacientes con HAP idiopática en comparación con una supervivencia predicha del registro de los NIH del 74 %.

40 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 21 de julio de 2005 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=759650&highlight=>), anunció la finalización del enrolamiento de 187 pacientes en ARIES-2, uno de los dos ensayos clínicos de fase III de ambrisentano en pacientes con HAP. El comunicado de prensa informó que ARIES-1 evalúa dosis de 5,0 mg y 10,0 mg de ambrisentano administrado por vía oral una vez al día, mientras que ARIES-2 proporciona dosificaciones de 2,5 mg y 5,0 mg. El comunicado estableció que los resultados del ensayo clínico de fase II de ambrisentano en pacientes con HAP demostró mejoras significativas en 6MWD, BDI y la clase funcional de la OMS, eficacia duradera con uso a largo plazo y un posible beneficio de supervivencia, comparable a la eficacia en los pacientes de la clase 2 y clase 3 funcional de la OMS, selectividad por el receptor de tipo A de endotelina, flexibilidad de dosis, dosificación diaria una vez al día verdadera, sin interacciones de fármacos (sin inducción o inhibición de p450) y baja incidencia y gravedad de la posible toxicidad hepática que no parece que esté relacionada con la dosis.

50 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 10 de noviembre de 2005 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=781654&highlight=>), anunció la esperanza de que los resultados de ARIES-2 fueran informados en diciembre de ese año.

55 Rubin y col. (2005) Future Cardiol. 1(4):1-8 informaron de la mejora de la 6MWD media para todos los pacientes después de 12 semanas de tratamiento con ambrisentano, con un aumento medio desde el nivel inicial de 36 metros. Los autores informaron que se observaron mejoras similares en 6MWD para pacientes con síntomas de la clase II y III funcional de la OMS, que indica que los efectos del ambrisentano pueden no estar limitados por un "efecto techo" en pacientes con HAP menos avanzada, como se ha informado para sitaxsentano. Adicionalmente, los autores informaron que se observaron mejoras clínicamente significativas en BDI y la clase funcional de la OMS.

65 Galie y col. (2005) J. Am. Coll. Cardiol. 46(3):529-535 informaron de los resultados de un estudio de búsqueda de dosis aleatorizado que examinaba la eficacia y seguridad de ambrisentano en pacientes con HAP. Los autores informaron de un aumento en la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP idiopática, además de en pacientes con HAP debida a otras etiologías y para pacientes en la clase II funcional de la OMS, además de aquellos en la clase III funcional de la OMS.

La HAP afecta aproximadamente a 200.000 pacientes en el mundo. Se necesitan terapias de fármaco mejoradas para tratar trastornos hipertensores pulmonares tales como HAP en la materia. Además, serían altamente deseables métodos para potenciar el desenlace clínico para pacientes que tienen afecciones de hipertensión pulmonar.

5 Resumen de la invención

Ahora se ha proporcionado una composición que comprende ambrisentano para su uso en el tratamiento de una afección de hipertensión pulmonar en un sujeto, administrando una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo al sujeto, en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años y en la que el ambrisentano se administra en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Adicionalmente se proporciona una composición que comprende ambrisentano para proporcionar un pronóstico mejorado para un sujeto que tiene una afección de hipertensión pulmonar, que comprende administrar al sujeto ambrisentano a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil eficaz para proporcionar (a) una reducción de al menos aproximadamente el 25 % en la probabilidad de un evento de empeoramiento clínico durante el periodo de tratamiento, y/o (b) una reducción desde el nivel inicial de al menos aproximadamente el 15 % en la concentración de péptido natriurético cerebral (BNP) en suero; en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años.

Todavía se ha proporcionado adicionalmente una composición que comprende ambrisentano para prolongar la vida de un sujeto que tiene una afección de hipertensión pulmonar, que comprende administrar al sujeto ambrisentano a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil eficaz para aumentar la esperanza de vida, desde un tiempo de inicio del tratamiento, al menos aproximadamente 30 días; en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años.

Todavía se ha proporcionado adicionalmente una composición que comprende ambrisentano para prolongar el tiempo hasta el empeoramiento clínico en un sujeto que tiene HAP, que comprende administrar al sujeto ambrisentano a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil eficaz para reducir la probabilidad de un evento de empeoramiento clínico al menos aproximadamente el 25 %; en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años.

Todavía se ha proporcionado adicionalmente una composición que comprende ambrisentano para tratar una afección de hipertensión pulmonar en un sujeto masculino reproductivamente activo, comprendiendo el tratamiento administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentano al sujeto en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil, en la que fertilidad del sujeto no está sustancialmente comprometida.

Cualquiera de la composición anterior es aplicable a cualquier afección de hipertensión pulmonar reconocida en la clasificación de la OMS, que incluye hipertensión arterial pulmonar (HAP) como se clasifica en el grupo 1 de la OMS.

Todavía se ha proporcionado adicionalmente una composición que comprende ambrisentano para tratar HAP en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentano al sujeto en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil, en la que la HAP está asociada con uno o más de (a) un defecto cardíaco congénito tal como una derivación sistémico-pulmonar o síndrome de Eisenmenger, (b) hipertensión portal, (c) uso de un fármaco o toxina distinto de un anorexígeno, (d) trastorno de la tiroides, (e) enfermedad de almacenamiento de glucógeno, (f) enfermedad de Gaucher, (g) telangiectasia hemorrágica hereditaria, (h) hemoglobinopatía, (i) trastorno mieloproliferativo, (j) esplenectomía, (k) enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o (l) hemangiomatosis capilar pulmonar.

Todavía se ha proporcionado adicionalmente una composición que comprende ambrisentano para tratar una afección de hipertensión pulmonar clasificada en los grupos 2-5 de la OMS en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentano al sujeto en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Otras realizaciones, que incluyen aspectos particulares de las realizaciones resumidas anteriormente, serán evidentes de la descripción detallada que sigue.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 proporciona curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP del estudio descrito en el Ejemplo 1.

La Fig. 2 proporciona curvas de Kaplan-Meier para el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP del estudio

descrito en el Ejemplo 2.

Descripción detallada

5 La presente invención se basa en parte en un hallazgo, en ensayos clínicos controlados por placebo, de que ambrisentano es eficaz para el tratamiento de una afección de hipertensión pulmonar, más específicamente hipertensión arterial pulmonar (HAP), en sujetos en los que la afección se ha diagnosticado relativamente recientemente. En la presentación anteriormente citada por Rubin (2004) en ATS 2004, los sujetos tratados con ambrisentano se caracterizaron supuestamente en el nivel inicial por un tiempo medio desde el diagnóstico de 3,2 ±
10 3,8 años. En ausencia de control por placebo, no es posible determinar cómo les podría haber ido a estos sujetos si no se les hubiera dado el beneficio de la terapia de ambrisentano.

Se observa, sin embargo, que una predicción basada en el registro de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los Estados Unidos es que solo el 74 % de los pacientes que tienen un diagnóstico de HAP idiopática sobreviven durante 1 año (presentación anteriormente citada por Gallo (2005) en ATS 2005). Una cohorte de pacientes que ha sobrevivido con la enfermedad durante un periodo de tiempo prolongado puede no ser representativa de pacientes con diagnóstico más reciente, ya que esa cohorte puede estar involuntariamente sesgada en favor de individuos que son capaces de sobrevivir mejor durante un periodo prolongado.

20 Cuanto antes se pueda empezar el tratamiento después del diagnóstico, mejor. Por consiguiente, se proporciona una composición que comprende ambrisentano para su uso en el tratamiento de una afección de hipertensión pulmonar en un sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentano al sujeto en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa- (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil, en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a
25 aproximadamente 2 años, por ejemplo no superior a aproximadamente 1,5 años, no superior a aproximadamente 1 año, no superior a aproximadamente 0,75 años o no superior a aproximadamente 0,5 años. En un aspecto de la primera realización, la administración de ambrisentano puede empezar sustancialmente inmediatamente, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente un mes o en el plazo de aproximadamente una semana, tras el diagnóstico.

30 Este uso de la composición no niega de ningún modo la terapia de ambrisentano para sujetos que tienen una historia prolongada de la afección. Sin embargo, reconoce que la intervención temprana es ventajosa. Ahora se han cuantificado por primera vez los beneficios de la composición a sujetos que tienen diagnóstico reciente (y mal pronóstico sin intervención temprana como se ha mostrado, por ejemplo, en el registro de los NIH mencionado anteriormente). Ilustrativamente, en el estudio controlado por placebo descrito en el Ejemplo 1 más adelante, la mediana del número de años para que la HAP estuviera presente en el nivel inicial fue 0,38 para sujetos que recibieron placebo, 0,43 años para sujetos que recibieron 2,5 mg de ambrisentano diariamente y 0,26 años para sujetos que recibieron 5 mg de ambrisentano diariamente. En el estudio controlado por placebo descrito en el Ejemplo 2 más adelante, el número medio de años para que la HAP estuviera presente en el nivel inicial fue 0,54
40 para sujetos que recibieron placebo, 0,33 años para sujetos que recibieron 5 mg de ambrisentano diariamente y 0,60 años para sujetos que recibieron 10 mg de ambrisentano diariamente.

45 Excepto cuando se indique de otro modo en el presente documento, el término "nivel inicial" en el presente documento significa un tiempo inmediatamente antes del inicio del tratamiento con ambrisentano.

El término "diagnóstico" en el presente documento significa el reconocimiento por un médico o profesional clínico de una afección de hipertensión pulmonar, por ejemplo HAP, en el sujeto, mediante cualquier medio tanto si tal diagnóstico se confirma como si no por evaluación hemodinámica. En un aspecto de la primera realización, el diagnóstico se confirma hemodinámicamente, por ejemplo, en el caso de HAP por la presencia de uno o más, más
50 normalmente dos o tres, de los siguientes:

- (a) tensión arterial pulmonar (TAP) media no inferior a aproximadamente 3,33 kPa (25 mm de Hg) en reposo o no inferior a aproximadamente 3,99 kPa (30 mm de Hg) mientras que se hace ejercicio;
- (b) resistencia vascular pulmonar (RVP) no inferior a aproximadamente 0,4 kPa (3 mm de Hg)/litro/minuto;
- (c) presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP) o presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTVI) no superior a aproximadamente 2 kPa (15 mm de Hg).

La afección de hipertensión pulmonar diagnosticada, y tratada por la composición de la primera realización, puede comprender una cualquiera o más de las afecciones reconocidas según la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la clasificación de Venecia (2003) (véase, por ejemplo, Rubin (2004) Chest 126:7-10):

Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

- 1.1 HAP idiopática
- 1.2 HAP familiar
- 1.3 HAP asociada a:

- 1.3.1 enfermedad vascular del colágeno
 1.3.2 derivaciones sistémico-pulmonares congénitas (incluyendo síndrome de Eisenmenger)
 1.3.3 hipertensión portal
 1.3.4 infección por el VIH
 5 1.3.5 fármacos y toxinas
 1.3.6 otros (trastornos de la tiroides, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
- 10 1.4 HAP asociada a participación venosa o capilar significativa
- 1.4.1 enfermedad veno-oclusiva pulmonar (EVOP)
 1.4.2 hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)
- 15 1.5 hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- Grupo 2: Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda
- 20 2.1 enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda
 2.2 enfermedad cardíaca valvular izquierda
- Grupo 3: Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
- 25 3.1 enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
 3.2 enfermedad pulmonar intersticial
 3.3 respiración alterada durante el sueño
 3.4 trastornos de la hipoventilación alveolar
 3.5 exposición crónica a alta altitud
 30 3.6 anomalías del desarrollo
- Grupo 4: Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombotica y/o embólica crónica
- 35 4.1 obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
 4.2 obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
 4.3 embolia pulmonar no trombotica (tumor, parásitos, material extraño)
- Grupo 5: Diversos (sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante))
- 40 En un aspecto, la afección de hipertensión pulmonar comprende HAP (grupo 1 de la OMS), por ejemplo HAP idiopática, HAP familiar o HAP asociada a otra enfermedad o afección.
- La hipertensión pulmonar en el nivel inicial puede ser leve, moderada o grave, como se mide, por ejemplo, por la clase funcional de la OMS, que es una medida de la gravedad de la enfermedad en pacientes con hipertensión pulmonar. La clasificación funcional de la OMS es una adaptación del sistema de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) y se usa rutinariamente para evaluar cualitativamente la tolerancia de la actividad, por ejemplo, en monitorizar la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento (Rubin (2004) Chest 126:7-10). Se reconocen cuatro clases funcionales en el sistema de la OMS:
- 50 Clase I: hipertensión pulmonar sin limitación resultante de la actividad física; la actividad física normal no produce excesiva disnea o fatiga, dolor torácico o casi síncope;
 Clase II: hipertensión pulmonar que produce una ligera limitación de la actividad física; paciente cómodo en reposo; la actividad física normal produce excesiva disnea o fatiga, dolor torácico o casi síncope;
 Clase III: hipertensión pulmonar que produce una marcada limitación de la actividad física; paciente cómodo en reposo; actividad inferior a la normal produce excesiva disnea o fatiga, dolor torácico o casi síncope;
 55 Clase IV: hipertensión pulmonar que produce incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas; el paciente manifiesta signos de insuficiencia cardíaca derecha; puede estar presente disnea y/o fatiga incluso en reposo; el malestar aumenta por cualquier actividad física.
- 60 En un aspecto de la primera realización, el sujeto en el nivel inicial presenta hipertensión pulmonar (por ejemplo, HAP) de al menos clase II de la OMS, por ejemplo, clase II o clase III de la OMS.
- En otro aspecto, el sujeto en el nivel inicial presenta TAP media en reposo de al menos aproximadamente 3,99 kPa (30 mm de Hg), por ejemplo, al menos aproximadamente 35, al menos aproximadamente 40, al menos aproximadamente 45 o al menos aproximadamente 6,65 kPa (50 mm de Hg).
- 65

El término “tratamiento” en el presente documento engloba uno o más de los siguientes:

- 5 (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos hacia un nivel más normal, por ejemplo, reduciendo la TAP o RVP media, o aumentando PECP o PTVI, en comparación con el nivel inicial;
- (b) mejora de la función pulmonar en comparación con el nivel inicial, por ejemplo, aumentando la capacidad de ejercicio, ilustrativamente como se mide en una prueba de distancia de marcha de 6 minutos (6MWD), o reducción del índice de disnea de Borg (BDI);
- 10 (c) mejora de uno o más de los parámetros de la calidad de vida en comparación con el nivel inicial, por ejemplo, un aumento en la puntuación en al menos una de las escalas funcionales del cuestionario de salud SF-368;
- (d) mejora general en comparación con el nivel inicial en la gravedad de la afección, por ejemplo, por movimiento a una menor clase funcional de la OMS;
- 15 (e) mejora del desenlace clínico tras un periodo de tratamiento, en comparación con la esperanza en ausencia de tratamiento (por ejemplo, en un ámbito de ensayo clínico, como se mide comparando con placebo), que incluye pronóstico mejorado, prolongación del tiempo hasta o reducción de la probabilidad de empeoramiento clínico, prolongación de la calidad de vida (por ejemplo, retrasando la progresión a una mayor clase funcional de la OMS o ralentizando la disminución en uno o más parámetros de la calidad de vida tales como los parámetros del cuestionario de salud SF-36®), y/o aumento de la longevidad; y/o
- 20 (f) ajuste hacia un nivel más normal de uno o más marcadores moleculares que pueden ser predictivos del desenlace clínico (por ejemplo, concentraciones plasmáticas de endotelina-1 (ET-1), troponina T cardíaca (cTnT) o péptido natriurético tipo B (BNP)).

25 Excepto cuando se indique de otro modo en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de ambrisentano es una cantidad (normalmente una cantidad diariamente administrada durante el transcurso de un periodo de tratamiento) suficiente para proporcionar uno cualquiera o más de los efectos mencionados anteriormente. Preferentemente, la cantidad administrada no supera una cantidad que cause un grado inaceptable de efectos secundarios adversos.

30 Lo que constituye una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la afección de hipertensión pulmonar particular que vaya a tratarse, la gravedad de la afección, peso corporal y otros parámetros del sujeto individual, y pueden establecerse fácilmente sin excesiva experimentación por el médico o profesional clínico basándose en la divulgación en el presente documento. Normalmente, una cantidad terapéuticamente eficaz se encontrará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 mg/día, o aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 mg/día.

40 Una cantidad tal puede administrarse cada día, por ejemplo, en dosis individuales administradas una vez, dos veces o tres o más veces al día. Sin embargo, las dosificaciones establecidas en el presente documento en una base por día no deben interpretarse como que requieran la administración de la dosis diaria todos y cada uno de los días. Por ejemplo, si el ambrisentano se proporciona adecuadamente en una forma de liberación lenta, dos o más cantidades de dosificación diarias pueden administrarse a una menor frecuencia, por ejemplo, como una liberación prolongada cada dos días a una vez al mes o incluso más. Lo más normalmente y convenientemente para el paciente, ambrisentano se administra una vez al día, por ejemplo, por la mañana.

45 El ambrisentano puede administrarse durante un periodo de tratamiento prolongado. Normalmente, cuando más tiempo continúe el tratamiento, mayores y más duraderos serán los beneficios. Ilustrativamente, el periodo de tratamiento puede ser al menos aproximadamente un mes, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 1 año. En algunos casos, la administración puede continuar durante sustancialmente el resto de la vida del sujeto.

50 En esta y otras realizaciones, el ambrisentano puede administrarse por cualquier vía adecuada que incluye vías oral, rectal, intranasal, intrapulmonar (por ejemplo, por inhalación) o parenteral (por ejemplo, intradérmica, transdérmica, subcutánea, intramuscular o intravenosa). La administración por vía oral es la más conveniente para la mayoría de los sujetos y puede producirse independientemente de las horas de comida, es decir, con o sin comida.

55 El ambrisentano se administra en terapia de combinación como se describe en mayor detalle en el presente documento más adelante.

60 En diversos aspectos de la primera realización, el sujeto experimenta, durante o tras el periodo de tratamiento, al menos uno de

- 65 (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos indicativos de la afección de hipertensión pulmonar hacia un nivel más normal en comparación con el nivel inicial;
- (b) aumento en la capacidad de ejercicio en comparación con el nivel inicial;
- (c) reducción de BDI en comparación con el nivel inicial;
- (d) mejora de uno o más parámetros de la calidad de vida en comparación con el nivel inicial; y/o

(e) movimiento a una menor clase funcional de la OMS.

Puede usarse cualquier medida adecuada de la capacidad de ejercicio; se obtiene una medida particularmente adecuada en una prueba de marcha de 6 minutos (6MWT), que mide cuánto puede caminar el sujeto en 6 minutos, es decir, la distancia recorrida en 6 minutos (6MWD).

El índice de disnea de Borg (BDI) es una escala numérica para evaluar la disnea percibida (molestia al respirar). Mide el grado de dificultad al respirar después de completarse la prueba de marcha de 6 minutos (6MWT), en la que un BDI de 0 indica ninguna dificultad al respirar y 10 indica máxima dificultad al respirar.

En diversos aspectos de la primera realización, el ambrisentano puede administrarse en una cantidad eficaz para ajustar uno o más parámetros hemodinámicos indicativos de la afección de hipertensión pulmonar hacia un nivel más normal. En un aspecto tal, la TAP media se reduce, por ejemplo, al menos aproximadamente 0,4 kPa (3 mm de Hg), o al menos aproximadamente 0,67 kPa (5 mm de Hg), en comparación con el nivel inicial. En otro aspecto tal, la RVP se reduce. En otro aspecto más tal, aumenta PECP o PTVI.

En diversos aspectos de la primera realización, el ambrisentano puede administrarse en una cantidad eficaz para mejorar la función pulmonar en comparación con el nivel inicial. Puede usarse cualquier medida de la función pulmonar; ilustrativamente 6MWD aumenta o BDI se reduce.

En un aspecto tal, 6MWD aumenta desde el nivel inicial al menos aproximadamente 10 m, por ejemplo, al menos aproximadamente 20 m o al menos aproximadamente 30 m. En muchos casos, la composición de la presente realización se encontrará eficaz para aumentar 6MWD nada menos que 50 m o incluso más.

En otro aspecto tal, BDI, ilustrativamente como se mide tras una 6MWT, se reduce desde el nivel inicial al menos aproximadamente 0,5 puntos del índice. En muchos casos, la composición de la presente realización se encontrará eficaz para reducir BDI nada menos que 1 punto entero del índice o incluso más.

El cuestionario de salud SF-36® proporciona una escala de múltiples puntos autoevaluable que mide ocho parámetros de la salud: función física, limitaciones de los roles debidas a problemas físicos de salud, dolor corporal, salud general, vitalidad (energía y fatiga), función social, limitaciones de los roles debidas a problemas emocionales, y salud mental (malestar psicológico y bienestar psicológico). El cuestionario también proporciona un resumen del componente físico y resumen del componente mental. Para más detalle véase, por ejemplo, Ware: SF-36® Health Survey Update, <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml>.

En diversos aspectos de la primera realización, el ambrisentano puede administrarse en una cantidad eficaz para mejorar la calidad de vida del sujeto, ilustrativamente como se mide por uno o más de los parámetros de salud registrados en un cuestionario SF-36®. Por ejemplo, se obtiene una mejora en comparación con el nivel inicial en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud física de SF-36 (salud física, rol físico, dolor corporal y/o salud general) y/o en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud mental de SF-36 (vitalidad, función social, rol emocional y/o salud mental). Una mejora tal puede tomar la forma de un aumento de al menos 1, por ejemplo, al menos 2 o al menos 3 puntos, en la escala para uno cualquiera o más parámetros.

El ambrisentano se administra en terapia de combinación como se describe en mayor detalle en el presente documento más adelante.

En una segunda realización de la invención, se proporciona una composición para mejorar el pronóstico para un sujeto que tiene una afección de hipertensión pulmonar. La composición de esta realización comprende administrar al sujeto ambrisentano a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento eficaz para proporcionar (a) una reducción en la probabilidad de un evento de empeoramiento clínico durante el periodo de tratamiento, y/o (b) una reducción desde el nivel inicial en la concentración de péptido natriurético cerebral (BNP) en suero, en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años.

El tiempo desde el primer diagnóstico, en diversos aspectos de la segunda realización, puede ser, por ejemplo, no superior a aproximadamente 1,5 años, no superior a aproximadamente 1 año, no superior a aproximadamente 0,75 años o no superior a aproximadamente 0,5 años. En un aspecto de la segunda realización, la administración de ambrisentano puede empezar sustancialmente inmediatamente, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente un mes o en el plazo de aproximadamente una semana, tras el diagnóstico.

En el uso de la composición de la segunda realización, el ambrisentano se administra a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento suficiente para proporcionar uno o ambos de los efectos mencionados anteriormente. Preferentemente, la dosis administrada no supera una cantidad que provoque grado inaceptable de efectos secundarios adversos. La dosis administrada puede variar dependiendo de la afección de hipertensión pulmonar particular que vaya a tratarse, la gravedad de la afección, peso corporal y otros parámetros del sujeto individual, y puede establecerse fácilmente sin excesiva experimentación por el médico o profesional clínico

basándose en la divulgación en el presente documento.

Normalmente, una dosis diaria adecuada se encontrará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 25 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 2 a aproximadamente 15 mg/día, aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 mg/día, o aproximadamente 2,5, aproximadamente 3, aproximadamente 3,5, aproximadamente 4, aproximadamente 4,5, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9 o aproximadamente 10 mg/día. Una cantidad tal puede administrarse cada día, por ejemplo, en dosis individuales administradas una vez, dos veces o tres o más veces al día. Sin embargo, las dosificaciones establecidas en el presente documento en una base por día no deben interpretarse como que requieran la administración de la dosis diaria todos y cada uno de los días. Por ejemplo, si el ambrisentano se proporciona adecuadamente en una forma de liberación lenta, dos o más cantidades de dosificación diarias pueden administrarse a una menor frecuencia, por ejemplo, como una liberación prolongada cada dos días a una vez al mes o incluso más. Lo más normalmente y convenientemente para el paciente, ambrisentano se administra una vez al día, por ejemplo, por la mañana.

En el uso de la composición de la segunda realización, el periodo de tratamiento es suficientemente largo para que se produzca el efecto establecido. Normalmente, cuando más tiempo continúe el tratamiento, mayores y más duraderos serán los beneficios. Ilustrativamente, el periodo de tratamiento puede ser al menos aproximadamente un mes, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses o al menos aproximadamente 1 año. En algunos casos, la administración puede continuar durante sustancialmente el resto de la vida del sujeto.

En diversos aspectos de la segunda realización, el ambrisentano puede administrarse en terapia de combinación como se describe en mayor detalle en el presente documento más adelante.

En un aspecto particular de la segunda realización, la composición es eficaz para proporcionar una reducción de al menos aproximadamente el 25 %, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 % o al menos aproximadamente el 80 %, en probabilidad de un evento de empeoramiento clínico durante el periodo de tratamiento.

Los eventos de empeoramiento clínico (EEC) incluyen muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por la afección de hipertensión pulmonar, septostomía auricular, inicio de terapia adicional para hipertensión pulmonar o una suma de los mismos. Por tanto, la presente realización proporciona una composición eficaz para proporcionar una reducción de al menos aproximadamente el 25 %, por ejemplo, al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 % o al menos aproximadamente el 80 %, en la probabilidad de muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por hipertensión arterial pulmonar, septostomía auricular y/o inicio de terapia adicional para hipertensión pulmonar durante el periodo de tratamiento.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico de la afección de hipertensión pulmonar se define como el tiempo desde el inicio de una pauta de tratamiento con ambrisentano hasta la primera manifestación de un EEC.

En otro aspecto particular de la segunda realización, la composición es eficaz para proporcionar una reducción desde el nivel inicial de al menos aproximadamente el 15 %, por ejemplo, al menos aproximadamente el 25 %, al menos aproximadamente el 50 % o al menos aproximadamente el 75 %, en concentración de BNP.

La afección de hipertensión pulmonar según la segunda realización puede comprender una cualquiera o más de las afecciones en la clasificación de la OMS o de Venecia (2003) descrita anteriormente. En un aspecto de la segunda realización, la afección comprende HAP (grupo 1 de la OMS), por ejemplo, HAP idiopática, HAP familiar o HAP asociada a otra enfermedad.

En diversos aspectos de la segunda realización, el sujeto en el nivel inicial presenta HP (por ejemplo, HAP) de al menos clase II de la OMS, por ejemplo, clase II, clase III o clase IV como se ha descrito anteriormente.

En una realización más particular, el sujeto en el nivel inicial tiene una TAP en reposo de al menos aproximadamente 3,99 kPa (30 mm de Hg), por ejemplo, al menos aproximadamente 4,466 kPa (35 mm de Hg) o al menos aproximadamente 5,32 kPa (40 mm de Hg).

En diversos aspectos de la segunda realización, el sujeto puede experimentar, durante o tras el periodo de tratamiento, al menos uno de

- (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos indicativos de mejora de la afección de hipertensión pulmonar hacia un nivel más normal en comparación con el nivel inicial;
- (b) mejora en la función pulmonar; ilustrativamente un aumento en la capacidad de ejercicio o reducción de BDI en comparación con el nivel inicial;
- (c) mejora de uno o más parámetros de la calidad de vida en comparación con el nivel inicial; y/o
- (d) mantenimiento de o movimiento a una menor clase funcional de la OMS.

Por ejemplo, en un aspecto, el sujeto puede experimentar mejora en la función pulmonar en comparación con el nivel inicial. Puede usarse cualquier medida de la función pulmonar; ilustrativamente, 6MWD aumenta o BDI se reduce.

5 En un aspecto tal, 6MWD mejora desde el nivel inicial al menos aproximadamente 10 m, por ejemplo, al menos aproximadamente 20 m o al menos aproximadamente 30 m. En muchos casos, la composición de la presente realización se encontrará eficaz para aumentar 6MWD nada menos que 50 m o incluso más.

10 En otro aspecto tal, BDI, ilustrativamente como se mide tras una 6MWT, se reduce desde el nivel inicial al menos aproximadamente 0,5 puntos. En muchos casos, la composición de la presente realización se encontrará eficaz para reducir BDI nada menos que 1 punto de índice entero o incluso más.

15 En otro aspecto, el sujeto puede experimentar mejora en la calidad de vida, ilustrativamente como se mide por uno o más de los parámetros de salud registrados en un cuestionario SF-36®. Por ejemplo, puede obtenerse una mejora en comparación con el nivel inicial en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud física de SF-36 (salud física, rol físico, dolor corporal y/o salud general) y/o en al menos uno de los parámetros relacionados con la salud mental de SF-35 (vitalidad, función social, rol emocional y/o salud mental). Una mejora tal puede tomar la forma de un aumento de al menos 1, por ejemplo, al menos 2 o al menos 3 puntos, en la escala para uno cualquiera o más parámetros.

20 En otro aspecto, el sujeto puede experimentar mantenimiento o mejora en la clase funcional de la OMS.

25 En una tercera realización, se proporciona una composición para prolongar la vida de un sujeto que tiene una afección de hipertensión pulmonar, que comprende administrar al sujeto ambrisentano a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento eficaz para aumentar la esperanza de vida, desde un tiempo de inicio del tratamiento, al menos aproximadamente 30 días, en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años. Variantes y modalidades ilustrativas de esta composición son como se exponen para la segunda realización anteriormente.

30 En una cuarta realización, se proporciona una composición para prolongar el tiempo hasta el empeoramiento clínico en un sujeto que tiene una afección de hipertensión pulmonar, que comprende administrar al sujeto ambrisentano a una dosis y frecuencia y durante un periodo de tratamiento eficaz para reducir la probabilidad de un evento de empeoramiento clínico al menos aproximadamente el 25 %, en la que, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a aproximadamente 2 años. Variantes y modalidades ilustrativas de esta composición son como se exponen para la segunda realización anteriormente.

35 En cualquiera del uso de la composición descrita anteriormente en este documento, el sujeto puede ser masculino o femenino. Por ejemplo, el ambrisentano puede administrarse a un sujeto femenino según cualquiera del uso anterior de la composición, que incluye las variantes indicadas y modalidades ilustrativas de las mismas. Alternativamente, ambrisentano puede administrarse a un sujeto masculino, por ejemplo, un sujeto masculino reproductivamente activo, según cualquiera del uso anterior de la composición, que incluye las variantes indicadas y modalidades ilustrativas de las mismas.

45 En una quinta realización, se proporciona una composición para tratar una afección de hipertensión pulmonar en un sujeto masculino reproductivamente activo, comprendiendo el método administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentano al sujeto, en la que la fertilidad del sujeto no se compromete sustancialmente. "No se compromete sustancialmente" en el presente contexto significa que la espermatogénesis no se reduce sustancialmente por el tratamiento y que no se inducen cambios hormonales que sean indicativos de o estén asociados a espermatogénesis reducida. La fertilidad masculina puede evaluarse directamente, por ejemplo, por recuentos de espermatozoides de muestras de semen, o indirectamente por cambios en hormonas tales como la hormona estimulante del folículo (FSH), hormona luteinizante (LH), inhibina B y testosterona.

50 Según la quinta realización de la invención, la administración de ambrisentano como se describe anteriormente en este documento, que incluye las variantes indicadas y modalidades ilustrativas de tal administración, no ha generado evidencia de un efecto adverso sobre la fertilidad masculina como se mide directamente o indirectamente.

55 En una sexta realización, se proporciona una composición para tratar HAP en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de ambrisentano al sujeto, en la que la HAP está asociada a uno o más de (a) un defecto cardíaco congénito, (b) hipertensión portal, (c) uso de un fármaco o toxina distinto de un anorexígeno, (d) trastorno de la tiroides, (e) enfermedad de almacenamiento de glucógeno, (f) enfermedad de Gaucher, (g) telangiectasia hemorrágica hereditaria, (h) hemoglobinopatía, (i) trastorno mieloproliferativo, (j) esplenectomía, (k) enfermedad veno-oclusiva pulmonar y/o (l) hemangiomatosis capilar pulmonar. Variantes y modalidades ilustrativas de esta composición son como se exponen anteriormente en este documento.

65 En una séptima realización, se proporciona una composición para tratar una afección de hipertensión pulmonar clasificada en los grupos 2-5 de la OMS en un sujeto, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente

eficaz de ambrisentano al sujeto. Variantes y modalidades ilustrativas de esta composición son como se exponen anteriormente en este documento.

5 En un aspecto de la séptima realización, la afección comprende enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda y/o enfermedad cardíaca valvular izquierda.

10 En otro aspecto de la séptima realización, la afección está asociada a uno o más de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), respiración alterada durante el sueño, un trastorno de la hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, una anomalía del desarrollo, obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales y/o distales, una embolia pulmonar no trombótica, sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis y/o compresión de vasos pulmonares.

15 El ambrisentano se administra en terapia de combinación con un segundo agente activo eficaz para el tratamiento de la afección de hipertensión pulmonar o una afección relacionada con la misma. Cuando el ambrisentano se administra concomitantemente, un experto en la materia puede identificar fácilmente una dosis adecuada para cualquier segundo agente activo particular de la información públicamente disponible en forma impresa o electrónica, por ejemplo, en internet. El ambrisentano se administra con un segundo agente activo que comprende inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) seleccionado de sildenafil, tadalafil y vardenafil. También puede ser posible administrar ambrisentano con prostanoides, antagonistas de receptores de la endotelina (ERA) distintos de
20 ambrisentano, bloqueantes de los canales de calcio, diuréticos, anticoagulantes, oxígeno o combinaciones de los mismos.

25 Ejemplos de fármacos útiles en terapia de combinación con ambrisentano se clasifican y presentan en varias listas a continuación. Algunos fármacos son activos en más de una diana; por consiguiente, ciertos fármacos pueden aparecer en más de una lista. El uso de cualquier fármaco enumerado en una combinación se contempla en el presente documento, independientemente de su modo de acción.

Un prostanoides adecuado puede seleccionarse ilustrativamente de la siguiente lista:

30 beraprost
cicaprost
epoprostenol
iloprost
NS-304
35 POE
prostaciclina
treprostinil

El inhibidor de PDE5 está seleccionado de la siguiente lista:

40 sildenafil
tadalafil
vardenafil

45 Un ERA distinto de ambrisentano puede seleccionarse ilustrativamente de la siguiente lista:

50 atrasentano
BMS 193884
bosentano
CI-1020
darusentano
S-0139
SB-209670
sitaxsentano
55 TA-0201
tarasentano
TBC-3711
VML-588
ZD-1611

60 Un bloqueante de los canales de calcio adecuado puede seleccionarse ilustrativamente de la siguiente lista:

- Arilalquilaminas

65 bepridilo
clentiazem

5 diltiazem
fendilina
galopamilo
mibefradilo
prenilamina
semotiadilo
terodilina
verapamilo

10 Derivados de dihidropiridina

15 amlodipino
aranidipino
barnidipino
benidipino
cilnidipino
efonidipino
elgodipino
felodipino
20 isradipino
lacidipino
lercanidipino
manidipino
nicardipino
25 nifedipino
nilvadipino
nimodipino
nisoldipino
nitrendipino
30 NZ 105

Derivados de piperazina

35 cinarizina
dotarizina
flarizina
lidoflazina
lomerizina

40 Sin clasificar

45 benciclano
etafenona
fantofarona
monatepilo
perhexilina

50 Bloqueantes de los canales de calcio particularmente adecuados incluyen amlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, nisoldipino, verapamilo y combinaciones de los mismos.

Un diurético adecuado puede seleccionarse ilustrativamente de la siguiente lista:

Organomercuriales

55 clormerodrina
clorotiazida
clortalidona
meralurida
60 mercaptomerina sódica
mercumatilina sódica
cloruro mercurioso
mersalilo

Purinas

65 pamabromo

proteobromo
teobromo

Esteroides

5 canrenona

oleandrina

10 espirolactona

Derivados de sulfonamida

15 acetazolamida

ambusida

azosemida

20 bumetanida

butazolamida

25 cloramínofenamida

clofenamida

clopamida

30 clorexolona

disulfamida

35 etoxzolamida

furosemida

mefrusida

40 metazolamida

piretanida

45 torsemida

tripamida

xipamida

50 Tiazidas y análogos

altiazida

bendroflumetiazida

benztiazida

55 bencilhidroclorotiazida

butiazida

clortalidona

ciclopentiazida

ciclotiazida

60 etiazida

fenquizona

hidroclorotiazida

hidroflumetiazida

indapamida

65 meticloctiazida

metolazona

5 paraflutizida
 politiazida
 quinetazona
 teclotiazida
 triclormetiazida

Uracilos

10 aminometradina

Sin clasificar

15 amilorida
 Biogen BG 9719
 clorazanilo
 ácido etacrínico
 etozolina
 isosorbida
 20 Kiowa Hakko KW 3902
 manitol
 muzolimina
 perhexilina
 Sanofi-Aventis SR 121463
 25 ticrinafeno
 triamtereno
 urea

30 En algunas realizaciones, el diurético, si está presente, comprende un diurético de tiazida o de asa. Los diuréticos de tiazida son generalmente no preferidos si el paciente tiene una afección complicante tal como diabetes o enfermedad renal crónica, y en tales situaciones puede ser una mejor elección un diurético de asa.

35 Diuréticos de tiazida particularmente adecuados incluyen clorotiazida, clortalidona, hidrocloreotiazida, indapamida, metolazona, politiazida y combinaciones de las mismas. Diuréticos de asa particularmente adecuados incluyen bumetanida, furosemida, torsemida y combinaciones de las mismas.

Un anticoagulante adecuado puede seleccionarse ilustrativamente de la siguiente lista:

40 acenocumarol
 ancrod
 anisindiona
 bromindiona
 clorindiona
 cumetarol
 45 ciclocumarol
 dextran sulfato-sodio
 dicumarol
 difenadiona
 bismacetato de etilo
 etilidencumarol
 50 fluindiona
 heparina
 hirudina
 liapolato sódico
 polisulfato de pentosano
 55 fenindiona
 fenprocumona
 fosvitina
 picotamida
 tiocloamarol
 60 warfarina

65 Si la afección de hipertensión pulmonar está asociada a una enfermedad subyacente (por ejemplo, CTD, infección por el VIH, EPOC o EPI), el ambrisentano puede administrarse opcionalmente en terapia de combinación con uno o más fármacos dirigidos a la afección subyacente.

Si el ambrisentano se usa en terapia de combinación con uno o más fármacos, el ambrisentano y al menos un fármaco pueden administrarse en diferentes momentos o en aproximadamente el mismo momento (en exactamente el mismo momento o directamente uno después del otro en cualquier orden). El ambrisentano y el segundo fármaco activo pueden formularse en una forma de dosificación como una combinación de dosis fija para administración al mismo tiempo, o en dos o más formas de dosificación separadas para administración en el mismo momento o momentos diferentes.

Las formas de dosificación separadas pueden opcionalmente envasarse conjuntamente, por ejemplo, en un único recipiente o en una pluralidad de recipientes dentro de un único envase externo, o presentarse conjuntamente en envases separados ("presentación común"). Como un ejemplo del envase conjunto o presentación común se contempla un kit que comprende, en recipientes separados, ambrisentano y al menos un fármaco útil en combinación con el ambrisentano. En otro ejemplo, el ambrisentano y el al menos un fármaco útil en terapia de combinación con el ambrisentano se envasan por separado y están disponibles para venta independientemente entre sí, pero se comercializan conjuntamente o se promueven conjuntamente para su uso según la invención. Las formas de dosificación separadas también pueden presentarse a un paciente por separado e independientemente, para su uso según la invención.

Normalmente, al menos el ambrisentano se proporciona en una formulación administrable por vía oral, por ejemplo, una formulación adaptada para administración oral de una dosis de ambrisentano de aproximadamente 1 a aproximadamente 600 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 10 a aproximadamente 300 mg/día. La formulación de ambrisentano puede adaptarse para cualquier frecuencia de administración adecuada, pero en una realización está adaptada para administración por vía oral una vez al día.

En una realización, al menos uno de los fármacos distintos del ambrisentano en la combinación se proporciona en una formulación administrable por vía oral; por ejemplo, cada uno de los fármacos puede proporcionarse así, y cada uno de los fármacos pueden estar en una formulación adaptada para administración por vía oral una vez al día. Cada uno de los fármacos distintos del ambrisentano normalmente está presente en la combinación en una cantidad que proporcione una dosis de adecuada a completa del fármaco. Un experto en la materia puede identificar fácilmente una dosis adecuada para cualquier fármaco particular a partir de información públicamente disponible en forma impresa o electrónica, en internet.

Dos cualquiera o más fármacos en la combinación pueden co-formularse opcionalmente para proporcionar una combinación de dosis fija. Por ejemplo, el ambrisentano puede co-formularse con uno cualquiera o más de los otros fármacos en la combinación.

Se entenderá que la mención de un fármaco particular o segundo agente activo en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, excepto si el contexto lo requiere de otro modo, incluye sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, profármacos, metabolitos, racematos y enantiómeros del fármaco, hasta el punto que tales sales, ésteres, profármacos, metabolitos, racematos o enantiómeros existan y sean terapéuticamente eficaces.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos son simplemente ilustrativos, y no limitan la presente divulgación de ningún modo. Se hace referencia en los ejemplos a análisis estadístico y significación estadística de resultados. Tal referencia se hace en el interés de la divulgación completa y no constituye admisión de que la significación estadística sea un requisito previo de patentabilidad de ninguna reivindicación en el presente documento. También se hace referencia a criterios de valoración "primarios" y "secundarios" u objetivos de ensayos clínicos particulares. Estos criterios de valoración u objetivos no deben considerarse necesariamente "primarios" o "secundarios" con respecto a la presente invención.

Los Ejemplos 1 y 2 se refieren a ensayos clínicos de fase III conocidos como ARIES-2 y ARIES-1, respectivamente. Ciertos resultados y otra información referente a estos ensayos se han mencionado en los siguientes comunicados de prensa y presentado en diversas conferencias como se anunció en algunos de estos comunicados de prensa. Cada uno de los documentos citados individualmente inmediatamente a continuación se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento sin admisión de que cualquiera de tales documentos represente estado de la técnica a la presente invención.

El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 12 de diciembre de 2005 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=794738&highlight=>).

El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 13 de febrero de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=815989&highlight=>).

El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 2 de marzo de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=824548&highlight=>) y la presentación de ATS May 1924, 2006 anunciada allí.

El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 10 de abril de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=840536&highlight=>).

5 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 3 de mayo de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=851641&highlight=>).

El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 8 de mayo de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=853198&highlight=>).

10 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 24 de mayo de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=860158&highlight=>) y la presentación de ATS 2006 por Olschewski anunciada allí.

15 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 7 de agosto de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=892987&highlight=>).

20 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 5 de septiembre de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=902050&highlight=>) y la presentación del Congreso Mundial de Cardiología (2-6 de septiembre de 2006, Barcelona, España) por Galie anunciada allí; también resumen de la presentación de Galie en <http://cic.escardio.org/AbstractDetails.aspx?id=41830&eevtid=15>.

25 El comunicado de prensa de Myogen, Inc., 10 de octubre de 2006 (<http://investor.myogen.com/phoenix.zhtml?c=135160&p=irol-newsArticle&ID=913787&highlight=>) y la presentación en CHEST 2006 por Oudiz anunciada allí.

Presentación de Myogen en junio de 2006 disponible en library.corporate-ir.net/library/13/135/135160/items/203236/Junepresentation.pdf.

30 EJEMPLO 1 (REFERENCIA)

Resumen

35 El objetivo primario de este estudio era determinar el efecto del ambrisentano sobre la capacidad de ejercicio en sujetos con HAP. Los objetivos secundarios de este estudio eran evaluar los efectos del ambrisentano sobre otras medidas clínicas de HAP, además de seguridad y tolerabilidad del fármaco del estudio.

40 El fármaco del estudio se proporcionó en comprimidos orales biconvexos redondos que fueron de aspecto idéntico. Se usaron tres concentraciones del fármaco del estudio activo, que contenían 1 mg, 2,5 mg o 5 mg de ambrisentano, en este estudio. Todo el fármaco del estudio se envasó en blísteres. Los sujetos fueron instruidos para tomar el fármaco del estudio una vez al día (q.d.) por la boca (p.o.) por la mañana, con o sin comida.

45 La duración máxima del estudio fue hasta 14 semanas desde el momento de los procedimientos de cribado inicial hasta la visita del estudio final (semana 12). Los procedimientos de cribado se realizaron un máximo de 2 semanas antes de la primera dosis del fármaco del estudio. La duración máxima del tratamiento con el fármaco del estudio fue 12 semanas.

El placebo fue indistinguible del tratamiento activo.

50 Métodos (Ejemplo 1)

Pacientes

El número de sujetos enrolados fue 192 en 41 sitios de investigación.

55 Se enrolaron en este estudio hombres y mujeres, 18 años de edad o mayores, con HAP idiopática, HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo (ETC), por ejemplo, ETC mixta, síndrome de CREST, esclerosis sistémica (esclerodermia), síndrome de solapamiento o lupus eritematoso sistémico, o HAP asociada al uso de anorexígenos o infección por el VIH. Los sujetos tenían que tener una TAP media documentada >3,33 kPa (25 mm de Hg), RVP >0,4 kPa (3 mm de Hg)/l/min, y PECP o PTVI <2 kPa (15 mm de Hg). Los sujetos deben haber sido capaces de caminar una distancia de al menos 150 m, pero no superior a 450 m, durante 2 6MWT consecutivas para ser elegibles para la inclusión en el estudio.

Diseño del estudio y tratamiento

65 Después de un periodo de cribado de 2 semanas, los sujetos elegibles se estratificaron basándose en la etiología subyacente de la HAP (idiopática o no idiopática) y se aleatorizaron a 1 de 3 grupos de tratamiento (placebo, 2,5 mg

o 5 mg de ambrisentano) en una relación de 1:1:1. Se permitió una reducción de dosis cegada durante el periodo de tratamiento de 12 semanas en caso de intolerancia al fármaco del estudio (por ejemplo, 5 mg a 2,5 mg, 2,5 mg a 1 mg, placebo a placebo). Los sujetos recibieron una dosis diaria de 1 mg de ambrisentano solo si redujeron del grupo de dosis de 2,5 mg. Los sujetos se evaluaron para eficacia y seguridad a intervalos mensuales.

5 Debido al diseño controlado por placebo de este estudio, hubo una probabilidad de 1 entre 3 de que un sujeto no recibiera ambrisentano durante un periodo de 12 semanas. Por tanto, después de un periodo de tratamiento mínimo de 4 semanas, los sujetos que cumplieron 2 o más de los siguientes criterios de escape temprano predefinidos pueden haber sido sacados del estudio:

- 10
- (a) una disminución desde el nivel inicial de al menos el 20 % en 6MWD;
 - (b) un aumento de 1 o más de la clase funcional de la OMS;
 - (c) empeoramiento de la insuficiencia ventricular derecha (por ejemplo, como se indica por elevada presión de la vena yugular, hepatomegalia nueva o empeoramiento, ascitis o edema periférico);
 - 15 (d) insuficiencia cardiogénica, hepática o renal rápidamente en progreso; y/o
 - (e) hipotensión sistólica refractaria (tensión arterial sistólica <11,31 kPa (85 mm de Hg)).

20 Los sujetos que recibieron placebo que se sacaron del estudio debido a 2 o más criterios de escape temprano fueron elegibles para entrar en el estudio de extensión a largo plazo, y reciben tratamiento activo con ambrisentano.

25 Los niveles en suero de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total se monitorizaron estrechamente en todos los sujetos durante todo el estudio. Se requirió que los sujetos femeninos en edad de procrear se sometieran a pruebas de embarazo mensuales y usaran un método anticonceptivo doble para reducir el riesgo de embarazo durante el transcurso del estudio. Se requirió que los sujetos masculinos se sometieran a análisis de semen y de hormonas completos para evaluar los posibles efectos del ambrisentano sobre la fertilidad masculina.

30 Después de completarse el estudio de 12 semanas, los sujetos fueron elegibles para enrolarse en el estudio de extensión a largo plazo.

Evaluaciones de eficacia

35 El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el nivel inicial en 6MWD evaluado después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo.

Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron:

- 40
- (a) tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP, como se define por el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por HAP, septostomía auricular, suspensión del estudio debido a la adición de otros agentes terapéuticos para HAP, o suspensión del estudio debido a 2 o más criterios de escape temprano;
 - (b) cambio desde el nivel inicial medido después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo en:

- 45
- (i) clase funcional de la OMS;
 - (ii) escala de la función física del cuestionario de salud SF-36®;
 - (iii) BDI inmediatamente tras ejercicio; y/o
 - (iv) una evaluación de la seguridad y tolerabilidad del fármaco del estudio; y

- 50
- (c) cambio desde el nivel inicial medido después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo en niveles en plasma de ET-1, cTnT y BNP.

Evaluaciones de seguridad

55 Todos los efectos adversos (EA) informados durante el transcurso del estudio fueron informados y se hicieron resúmenes de todos los EA que muestran frecuencias y porcentajes de:

- 60
- (a) sujetos con al menos 1 EA;
 - (b) sujetos con posiblemente o probablemente EA relacionados con el fármaco;
 - (c) sujetos con al menos 1 EA grave (EAG);
 - (d) sujetos con un EA que conduce a la suspensión del estudio; y
 - (e) sujetos que murieron.

65 Se resumieron por separado las evaluaciones de la prueba de la función hepática (LFT) por gravedad con respecto al límite superior del normal (ULN) para ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total.

Para sujetos que estuvieron tomando anticoagulantes en cualquier momento durante el estudio (visita regular o entre visitas), se completaron pruebas de coagulación (tiempo de protrombina (PT), tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y relación normalizada internacional (INR)). Además del resumen estadístico por visita del estudio, se examinaron cambios en PT e INR con respecto a cambios en la dosis de anticoagulantes tipo warfarina. Estos análisis se basaron en los valores en la semana 0 y semana 12 y el porcentaje de cambio de la semana 0 a la semana 12.

Los resultados de las muestras de semen y su normalidad o anomalía se evaluaron por un experto en fertilidad masculina independiente y se resumieron mediante recuentos de frecuencia y porcentajes por tratamiento. Se prepararon estadísticas descriptivas para datos de hormonas masculinas por tratamiento para las visitas de la semana 0 y semana 12 cuando se recogieron los datos. Se determinó el cambio de la semana 0 a la semana 12. Los resultados de las hormonas de fertilidad masculina se analizaron en combinación con los resultados de las muestras de semen por un segundo experto en fertilidad masculina independiente.

Se usaron los recuentos de frecuencia y porcentajes para resumir la frecuencia de resultados de electrocardiograma (ECG) normales, anormales pero no clínicamente significativos y anormales y clínicamente significativos para cada momento de evaluación programado por tratamiento. Todos los datos de ECG se registraron digitalmente y se analizaron por un lector central. Se analizaron las siguientes variables: frecuencia cardíaca, intervalos de RR y de PR, duración de QRS, intervalo de QT, QTcB, QTcF y variables de diagnóstico de ECG. Se usaron estadísticas descriptivas para resumir los resultados de ECG por grupo de tratamiento y por semana de evaluación de ECG.

Se informaron estadísticas descriptivas para las constantes vitales para cada momento de evaluación programada por tratamiento y para el cambio de la semana 0 de pre-dosis a cada evaluación programada posterior por tratamiento.

Métodos estadísticos

Una prueba de la hipótesis nula de la diferencia del grupo de no tratamiento en el cambio desde el nivel inicial en 6MWD con 62 sujetos por grupo tuvo aproximadamente el 90 % de potencia para detectar un efecto del tratamiento ajustado por placebo promedio de 35 m basado en una prueba de la t de 2 muestras y una desviación estándar de 55 m.

La población por intención de tratar (ITT) se definió como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Para la población de ITT, se consideró que los sujetos pertenecían a su grupo de tratamiento aleatorizado, independientemente del tratamiento real recibido.

La población de seguridad se definió como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Se consideró que los sujetos pertenecían a un grupo de tratamiento según la mayor dosis de tratamiento real recibida. Cualquier sujeto que recibiera 5 mg de ambrisentano en cualquier día se incluyó en el grupo de 5 mg para los análisis de seguridad en todo el estudio. Cualquier sujeto que recibiera 2,5 mg de ambrisentano en cualquier día y nunca recibió 5 mg de ambrisentano en ningún día se incluyó en el grupo de 2,5 mg para los análisis de seguridad en todo el estudio. De otro modo, cualquier sujeto que recibió solo placebo se incluyó en el grupo de placebo para los análisis de seguridad en el estudio.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el nivel inicial en 6MWD evaluado después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo, cuando se llevó a cabo la última observación. La 6MWD del nivel inicial se definió como la 6MWD media de las dos 6MWT antes de la aleatorización.

Se comparó el cambio desde el nivel inicial para las semanas 4, 8 y 12 en cada uno de los dos grupos de tratamiento de ambrisentano con placebo. El cambio medio se informó con intervalos de confianza del 95 % (IC) bilaterales calculados por teoría normal. La comparación primaria fue el cambio desde el nivel inicial hasta la semana 12. Se usó la prueba de Wilcoxon para datos independientes estratificada por sujetos con HAP idiopática y no idiopática para la inferencia. Se usó un enfoque de secuencia fija para controlar la tasa de error de tipo I que explica las dos comparaciones. La mayor dosis se comparó primero con placebo. Debido a que el valor de p de la prueba de Wilcoxon para datos independientes fue inferior a 0,05 para el grupo de 5 mg de ambrisentano, la diferencia se consideró significativa, y la menor dosis se comparó con placebo, de nuevo al nivel de α 0,05 completo.

También se combinaron los dos grupos de dosis de ambrisentano y se compararon con el grupo de placebo. Se informó un valor de p, pero para fines descriptivos solo, sin impacto sobre el procedimiento de secuencia fija usado para comparar los dos grupos de dosis individuales con el grupo de placebo.

Si ambos grupos de dosis de ambrisentano fueron superiores al placebo para el criterio primario de valoración, la evaluación de los criterios secundarios de valoración se hizo combinando los sujetos de los dos grupos de dosis para la comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, si solo el grupo de 5 mg fue significativo para el criterio primario de valoración, la evaluación de los criterios secundarios de valoración se hizo solo para ese grupo de dosis. Los análisis del criterio secundario de valoración se estratificaron por sujetos con HAP idiopática y no idiopática.

Los dos criterios secundarios de valoración más importantes, tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP y cambio en la clase funcional de la OMS, se compararon con placebo usando una versión ponderada de la extensión de Hommel de a prueba de Simes, con un α global de 0,05. Al tiempo hasta el empeoramiento clínico se le asignó un peso del 80 % mientras que el cambio en la clase funcional de la OMS recibió el 20 % del peso. Estas dos pruebas sirvieron de filtro, permitiendo probarse la escala de la función física del cuestionario de salud SF-36® si al menos uno de los dos primeros criterios secundarios de valoración era significativo. Finalmente, el BDI se probó dependiendo de un resultado significativo de la prueba de la escala de la función física SF-36®.

Los análisis de los niveles en plasma de ET-1, cTnT y BNP se realizaron tanto para el cambio desde el nivel inicial (efecto del tratamiento) como el impacto del nivel inicial sobre la eficacia. Se presentaron estadísticas descriptivas para el cambio de la semana 0 de pre-dosis a la semana 12 por tratamiento.

Resultados (Ejemplo 1)

15 Pacientes (población del estudio)

La disposición de sujetos aleatorizados se muestra en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Disposición de sujetos (% de sujetos aleatorizados)

	Placebo (N = 65)	2,5 mg de ambrisentano (N = 64)	5 mg de ambrisentano (N = 63)	Ambrisentano combinado (N = 127)
Aleatorizados	65 (100,0)	64 (100,0)	63 (100,0)	127 (100,0)
Completados	54 (83,1)	58 (90,6)	58 (92,1)	116 (91,3)
Retirados	11 (16,9)	6 (9,4)	5 (7,9)	11 (8,7)
Motivos para la retirada:				
Acontecimiento adverso	3 (4,6)	1 (1,6)	3 (4,8)	4 (3,1)
El estado clínico no mejoró o se deterioró	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Retirada del consentimiento	0 (0,0)	3 (4,7)	1 (1,6)	4 (3,1)
Escape temprano	7 (10,8)	2 (3,1)	1 (1,6)	3 (2,4)

Un total de 192 sujetos, con una edad media de 50,9 años, recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y se incluyeron en las poblaciones de ITT y de seguridad. La mayoría de los sujetos enrolados fueron mujeres (74,5 %) y caucásicos (84,9 %). Aproximadamente la mitad (51,6 %) de los sujetos fueron residentes de Europa occidental o Israel. El resto de los sujetos se distribuyó uniformemente por toda Europa del este (24,0 %) y Sudamérica (24,5 %).

El número de años que la HAP había estado presente antes de la participación en el estudio se calculó a partir de la fecha en la que se diagnosticó la HAP hasta la fecha en la que se firmó el consentimiento informado. Para sujetos que tenían un diagnóstico de HAP confirmado en la visita de cribado para este estudio, el número de años de HAP presente antes de este estudio se fijó a cero. El número medio de años que la HAP había estado antes de la participación en este estudio fue similar para los grupos de placebo ($2,3 \pm 4,22$ años) y de 5 mg ($2,9 \pm 6,10$ años), pero más largo que aquél del grupo de 2,5 mg ($1,2 \pm 1,93$ años). La mediana del número de años que la HAP había estado presente fue inferior a 1 año para cada grupo de tratamiento: placebo, 0,38 años; 2,5 mg, 0,43 años; 5 mg, 0,26 años.

De los sujetos enrolados, el 65 % tuvo un diagnóstico de HAP idiopática antes del enrolamiento y el 35 % tuvo HAP asociada a ETC, uso de anorexígenos o infección por el VIH (designada conjuntamente HAP no idiopática en el presente documento); los sujetos con HAP idiopática y no idiopática se distribuyeron igualmente entre los grupos de tratamiento. Casi todos los sujetos tuvieron tanto síntomas de clase II (44,8 %) como de clase III (51,6 %) funcional de la OMS. La 6MWD media (\pm desviación estándar (DE)) del nivel inicial para todos los sujetos fue $348,4 \pm 84,46$ m.

En general, las características demográficas y del nivel inicial de los sujetos que participaron estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. Hubo una diferencia en 6MWD del nivel inicial entre sujetos con clase II funcional de la OMS y síntomas de clase III de la OMS para tanto los grupos de placebo como de ambrisentano combinado: clase II, 372,0 m y 379,1 m y clase III, 330,2 m y 328,2 m, respectivamente.

Las medicaciones concomitantes más frecuentemente usadas fueron furosemida (37,0 %), acenocumarol (28,6 %) y espirolactona (25,0 %). No pareció haber ninguna diferencia en el uso de medicación concomitante a través de los grupos de tratamiento.

Eficacia de ambrisentano

El cambio en 6MWD desde el nivel inicial hasta la semana 12 en la población de ITT se muestra en la Tabla 1.2.

5 **Tabla 1.2. Cambio en 6MWD, metros**

	Placebo	2,5 mg de ambrisentano	5 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
6MWD del nivel inicial, media (DE)	342,7 (85,93)	347,3 (83,81)	355,3 (84,45)	351,3 (83,89)
6MWD en la semana 12, media (DE)	332,6 (130,42)	369,6 (128,31)	404,7 (99,45)	387,0 (115,80)
Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 12, media (DE)	-10,1 (93,79)	+22,2 (82,67)	+49,4 (75,36)	+35,7 (79,99)

10 El criterio primario de valoración de la eficacia fue estadísticamente significativo para ambas dosis de ambrisentano en comparación con placebo. La mejora ajustada por placebo en 6MWD media en la semana 12 fue +59,4 m (IC del 95 %: +29,6 a +89,3 m; p <0,001) para el grupo de 5 mg y +32,3 m (IC del 95 %: +1,5 a +63,1 m; p = 0,022) para el grupo de 2,5 mg. Para los sujetos en el grupo de placebo, la 6MWD media mostró una disminución desde el nivel inicial (-10,1 m). Para sujetos que recibieron ambrisentano, se observó mejora en 6MWD en comparación con placebo ya en la semana 8, y en la semana 12 hubo evidencia de una respuesta a la dosis.

15 El criterio secundario de valoración clave del tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP demostró que ambrisentano (grupo de ambrisentano combinado) retrasó significativamente el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP en comparación con placebo (p <0,001). En el grupo de placebo, el 21,5 % de los sujetos experimentaron un acontecimiento de empeoramiento clínico en comparación con el 4,7 % y el 4,8 % de los sujetos en los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente. Además, la razón de riesgo demostró una reducción del 80 % en la probabilidad de empeoramiento clínico que se produce en cualquier momento dado para un sujeto que recibe ambrisentano, cuando se compara con placebo.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP se muestra en la Fig. 1 como una curva libre de acontecimientos de Kaplan-Meier hasta la semana 12 para cada grupo de tratamiento en la población de ITT.

25 Un resumen de los acontecimientos que definen el empeoramiento clínico por grupo de tratamiento se presenta en la Tabla 1.3.

Tabla 1.3. Eventos de empeoramiento clínico (% de población de ITT)

Acontecimiento	Placebo	2,5 mg de ambrisentano	5 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 65)	(N = 64)	(N = 63)	(N = 127)
Muerte	3 (4,6)	2 (3,1)	0 (0,0)	2 (1,6)
Trasplante de pulmón	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalización por HAP	9 (13,8)	3 (4,7)	2 (3,2)	5 (3,9)
Septostomía auricular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suspensión del estudio debido a la adición de tratamiento para HAP	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Criterios de escape	7 (10,8)	2 (3,1)	1 (1,6)	3 (2,4)
Sujetos totales con ≥1 acontecimiento	14 (21,5)	3 (4,7)	3 (4,8)	6 (4,7)

30 De los 9 (13,8 %) sujetos en el grupo de placebo hospitalizados por HAP, 5 se hospitalizaron por insuficiencia cardíaca derecha o empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha. Comparativamente, 5 (3,9 %) sujetos que recibieron ambrisentano se hospitalizaron por HAP, de los que 1 (en el grupo de dosis de 5 mg) se hospitalizó por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha.

35 Hubo un total de 6 muertes informadas durante este estudio o en el plazo de 30 días desde la última dosis del fármaco del estudio. En el grupo de placebo murieron 4 (6,2 %) sujetos y 2 (3,1 %) sujetos murieron en el grupo de dosis de 2,5 mg. Ningún sujeto que recibiera 5 mg de ambrisentano murió durante el estudio de 12 semanas. Cinco de las 6 muertes se recopilaron como eventos de empeoramiento clínico; 3 (4,6 %) sujetos de placebo y 2 (3,1 %) sujetos que recibieron 2,5 mg de ambrisentano murieron antes de la finalización del periodo de tratamiento de 12 semanas. El sexto sujeto que murió estaba en el grupo de placebo. Este sujeto se hospitalizó por empeoramiento clínico de la HAP, y la fecha de hospitalización se recopiló como la fecha de empeoramiento clínico para este sujeto. El sujeto se retiró del estudio mediante el procedimiento de escape temprano y posteriormente murió.

El cambio en la clase funcional de la OMS desde el nivel inicial hasta la semana 12 en la población de ITT se muestra en la Tabla 1.4.

Tabla 1.4. Cambio en la clase funcional de la OMS (% de población de ITT)

Cambio (nº de clases)	Placebo	2,5 mg de ambrisentano	5 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 65)	(N = 64)	(N = 63)	(N = 127)
-2	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (0,8)
-1	11 (16,9)	10 (15,6)	8 (12,7)	18 (14,2)
sin cambio	42 (64,6)	51 (79,7)	52 (82,5)	103 (81,1)
+1	10 (15,4)	2 (3,1)	2 (3,2)	4 (3,1)
+2	2 (3,1)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (0,8)

5 No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre grupos de tratamiento en el cambio en la clase funcional de la OMS en la semana 12. Sin embargo, un porcentaje de más de 4 veces mayor de sujetos en el grupo de placebo (18,5 %) se deterioró al menos 1 clase de la OMS en comparación con sujetos en el grupo de ambrisentano combinado (3,9 %).

10 El porcentaje de sujetos que mantiene al menos su clase funcional de la OMS del nivel inicial en la semana 12 fue del 81,5 % en el grupo de placebo, 95,3 % en el grupo de dosis de 2,5 mg y 96,8 % en el grupo de dosis de 5 mg.

15 El cambio en los parámetros del cuestionario de salud SF-368 desde el nivel inicial hasta la semana 12 se muestra en la Tabla 1.5.

Tabla 1.5. Cambio en los parámetros del cuestionario de salud SF-36®, media (DE)

Parámetro	Placebo	2,5 mg de ambrisentano	5 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
Función física	-0,20 (7,14)	+3,86 (7,14)	+2,96 (6,81)	+3,41 (6,96)
Rol físico	-0,15 (10,04)	+5,87 (11,72)	+7,61 (10,41)	+6,74 (11,07)
Dolor corporal	-0,24 (12,02)	+2,34 (11,87)	+0,46 (9,99)	+1,40 (10,96)
Salud general	+1,37 (6,24)	+3,84 (6,71)	+4,95 (8,05)	+4,40 (7,40)
Vitalidad	-0,01 (9,11)	+4,07 (9,12)	+5,21 (8,79)	+4,64 (8,94)
Función social	+2,45 (10,54)	+4,55 (9,72)	+4,85 (11,89)	+4,70 (10,81)
Rol emocional	-1,58 (14,25)	+3,11 (12,90)	+8,15 (14,43)	+5,63 (13,86)
Salud mental	+2,53 (10,79)	+4,98 (9,70)	+4,03 (10,13)	+4,50 (9,88)
Resumen del componente físico	-0,15 (7,29)	+3,78 (7,63)	+2,97 (7,79)	+3,38 (7,69)
Resumen del componente mental	+1,27 (11,29)	+4,05 (10,30)	+6,28 (11,64)	+5,17 (11,00)

20 Se observó un aumento estadísticamente significativo para el grupo de ambrisentano combinado ($3,41 \pm 6,96$) en la escala de la función física del cuestionario de salud SF-36® en comparación con placebo ($-0,20 \pm 8,14$, $p = 0,005$). También se demostraron mejoras en la escala de la función física para tanto los grupos de dosis de 2,5 mg como de 5 mg en comparación con placebo. Además, se observaron aumentos en varias otras escalas de SF-36® que incluyen las escalas de rol físico, salud general, vitalidad y rol emocional.

25 Se observó una mejora estadísticamente significativa en BDI en la semana 12 para el grupo de ambrisentano combinado, con un BDI ajustado por placebo de -1,1 (IC del 95 %: -1,8 a -0,4; $p = 0,019$). Se observaron mejoras en BDI para tanto los grupos de dosis de 2,5 mg como de 5 mg en comparación con placebo. Para los sujetos en el grupo de placebo, el BDI medio aumentó (empeoró) desde el nivel inicial +0,82. A diferencia, en los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg de ambrisentano el BDI medio disminuyó (mejoró) desde el nivel inicial (-0,20 y -0,36, respectivamente).

35 En la semana 12, el cambio de porcentaje de la media geométrica en ET-1 en plasma disminuyó el 4 % (IC del 95 %: 0,68 a 1,36) en el grupo de placebo; mientras que el cambio de porcentaje de la media geométrica en ET-1 en plasma aumentó desde el nivel inicial el 19 % (IC del 95 %: -12 % al 61 %; $p = 0,193$ en comparación con placebo) en el grupo de 2,5 mg y el 72 % (IC del 95 %: 32 % al 125 %; $p = 0,004$ en comparación con placebo) en el grupo de 5 mg. El cambio desde el nivel inicial fue sustancialmente mayor que el placebo para el grupo de 5 mg, pero no para el grupo de 2,5 mg.

40 En el nivel inicial, aproximadamente el 90 % de las concentraciones de cTnT en plasma estuvieron por debajo del nivel de cuantificación (0,01 ng/ml). Los cambios en las concentraciones de cTnT durante el estudio de 12 semanas

fueron menores y no sorprendentemente diferentes de cero.

5 En la semana 12, el cambio de porcentaje de la media geométrica de BNP en plasma aumentó el 13 % (IC del 95 %: -6 % al 36 %) en el grupo de placebo. A diferencia, el BNP en plasma medio geométrico disminuyó desde el nivel inicial el 29 % (IC del 95 %: -44 % al -9 %; p = 0,002 en comparación con placebo) en el grupo de 2,5 mg y el 30 % (IC del 95 %: -47 % al -9 %; p = 0,002 en comparación con placebo) en el grupo de 5 mg. La disminución desde el nivel inicial fue sustancialmente mayor que el placebo para el grupo de 2,5 mg y el grupo de 5 mg.

10 Eficacia por subgrupo

10 Se observaron mejoras en 6MWD para tanto los sujetos de la clase I/II funcional de la OMS como de la clase III/IV funcional de la OMS en la semana 12. Para el subgrupo de la clase I/II, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +44,1 m y +67,7 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente. Para el subgrupo de la clase III/IV, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +17,6 m y +51,8 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente.

15 Se observaron mejoras en 6MWD en la semana 12 en ambos grupos de dosis de ambrisentano para el subgrupo de HAP idiopática y en el grupo de dosis de 5 mg para el subgrupo de HAP no idiopática. Para el subgrupo de HAP idiopática, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +56,3 m y +75,7 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente. Para el subgrupo de HAP no idiopática, el cambio de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue -12,6 m y +29,5 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente.

20 Se observaron mejoras en 6MWD en la semana 12 en ambos grupos de dosis de ambrisentano para los sujetos femeninos. Para sujetos femeninos, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +42,5 m y +75,7 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente. Para sujetos masculinos, el cambio de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +6,8 m y +2,7 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente.

25 Se observaron mejoras en 6MWD en la semana 12 en ambos grupos de dosis de ambrisentano para las poblaciones de Europa del este y sudamericanas y en el grupo de dosis de 5 mg para la población de Europa del oeste/Israel. Para el subgrupo de Europa del este, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +66,1 y +88,0 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg respectivamente. Para el subgrupo sudamericano, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +50,5 y +79,5 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg respectivamente. Para el subgrupo de Europa del oeste/Israel, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +3,0 y +39,4 m para los grupos de dosis de 2,5 mg y 5 mg, respectivamente.

30 Resultados de seguridad

30 Se muestra un resumen de acontecimientos adversos registrados en la Tabla 1.6.

Tabla 1.6. Resumen global de acontecimientos adversos (% de seguridad población)

Sujetos	Placebo	2,5 mg de ambrisentano	5 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 65)	(N = 64)	(N = 63)	(N = 127)
con al menos 1 EA	52 (80,0)	47 (73,4)	46 (73,0)	93 (73,2)
con al menos 1 EA relacionado	22 (33,8)	19 (29,7)	21 (33,3)	40 (31,5)
con al menos 1 EAG	15 (23,1)	8 (12,5)	6 (9,5)	14(11,0)
con un EA que conduce a la suspensión del estudio	6 (9,2)	3 (4,7)	4 (6,3)	7 (5,5)
que suspendió el estudio mediante escape temprano	7 (10,8)	2(3,1)	1 (1,6)	3 (2,4)
que murieron	4 (6,2)	2(3,1)	0(0,0)	2 (1,6)

45 Durante este estudio de 12 semanas, el 80,0 % de los sujetos en el grupo de placebo experimentaron al menos 1 EA. Similarmente, el 73,4 % de los sujetos en el grupo de dosis de 2,5 mg y el 73,0 % de los sujetos en el grupo de dosis de 5 mg experimentaron al menos 1 EA durante el estudio.

50 En general, más sujetos en el grupo de placebo en comparación con los grupos de ambrisentano suspendieron prematuramente el estudio debido a muerte, EAG, EA y/o el procedimiento de escape temprano.

En general, se evaluaron más EA como moderados y graves en el grupo de placebo (43,1 % y 18,5 %, respectivamente) en comparación con el grupo de ambrisentano combinado (26,8 % y 7,9 %, respectivamente).

5 Ninguno de los 127 sujetos que recibieron ambrisentano desarrolló concentraciones elevadas de aminotransferasa del suero $>3,0 \times \text{ULN}$, en comparación con 1 sujeto en el grupo de placebo, y no hubo cambios medios notables desde el nivel inicial en la semana 12 para ALT y AST en suero, y tampoco diferencias entre grupos de tratamiento. Además, hubo una notable disminución en la bilirrubina total media y fosfatasa alcalina media que pareció ser dependiente de la dosis.

10 El ácido úrico medio aumentó en la semana 12 en el grupo de placebo ($+34,1 \mu\text{mol/l}$); mientras que hubo una disminución media sustancial en ácido úrico ($-19,1 \mu\text{mol/l}$) en el grupo de ambrisentano combinado.

15 El análisis de las hormonas de fertilidad masculina en combinación con un número limitado de sujetos ($n = 6$) que proporcionaron muestras de semen en serie no sugirió que el ambrisentano se asociara a un efecto adverso sobre el potencial reproductor masculino.

20 Más específicamente, cambios con respecto al nivel inicial en la concentración de la hormona estimulante del folículo (FSH) en la semana 12 fueron pequeños, oscilando de $-0,25 \text{ UI/litro}$ (grupo de placebo) a $+0,58 \text{ UI/litro}$ (grupo de dosis de 2,5 mg). Aunque las concentraciones de FSH del nivel inicial para los grupos de placebo y de dosis de 5 mg ($7,6 \pm 8,34 \text{ UI/litro}$ y $7,6 \pm 5,69 \text{ UI/litro}$, respectivamente) sugieren la posibilidad de alguna disfunción espermatogénica antes de la primera dosis del fármaco del estudio, fue poco probable que los cambios observados durante el estudio fueran de relevancia clínica sustancial.

25 Se observaron aumentos menores en la concentración de hormona luteinizante (LH), que oscilaron de 0,16 a 0,58 UI/litro, en todos los grupos de tratamiento, sin diferencia aparente entre grupos.

30 Se observaron aumentos del nivel inicial en la concentración de inhibina B media en la semana 12 para el grupo de placebo ($139,6 \pm 95,34 \text{ pg/ml}$) y el grupo de dosis de 5 mg ($131,2 \pm 98,77 \text{ pg/ml}$), pero se observó una disminución en el grupo de dosis de 2,5 mg ($-43,2 \pm 36,52 \text{ pg/ml}$). Por tanto, los cambios en la inhibina B no fueron dependientes de la dosis. Basándose en la opinión del experto, ninguna de las concentraciones de inhibina B medias medidas en el nivel inicial y la semana 12 indicaron la presencia o desarrollo de disfunción espermatogénica.

35 Los sujetos en el grupo de placebo tuvieron un menor aumento ($0,66 \pm 3,904 \text{ nmol/l}$) en la concentración de testosterona durante el estudio de 12 semanas; sin embargo, las concentraciones de testosterona disminuyeron de modo aparentemente dependiente de la dosis en sujetos que recibieron ambrisentano (2,5 mg, $-0,09 \pm 4,595 \text{ nmol/l}$; 5 mg, $-2,61 \pm 6,962 \text{ nmol/l}$). Los datos fueron variables y la mediana de los valores indicó poco cambio. Además, los datos de la semana 12 no representaron una disminución por debajo del intervalo inferior del normal ($10,41 \text{ nmol/l}$).

40 Discusión (Ejemplo 1)

El beneficio del tratamiento con ambrisentano observado por los criterios primarios y secundarios de valoración de este estudio fue robusto, internamente coherente y clínicamente relevante.

45 Ambas dosis demostraron una mejora estadísticamente significativa y clínicamente relevante en 6MWD que se asoció a una disminución significativa en BDI. La mejora en 6MWD fue casi dos veces mayor en el grupo de dosis de 5 mg en comparación con el grupo de dosis de 2,5 mg, y las mejoras en 6MWD fueron coherentemente sensibles a la dosis para la mayoría de los subgrupos evaluados. Además, la BNP en plasma, un marcador molecular que se ha mostrado que se reduce en pacientes con HAP que demuestran mejoras en 6MWD o hemodinámica, se redujo sustancialmente con el tratamiento con ambrisentano. Por último lugar, estas mejoras sintomáticas produjeron una auto-evaluación del paciente de una mejor calidad de vida global, como se mide por mejoras estadísticamente significativas en varias escalas del cuestionario de salud SF-36®.

55 Además de las mejoras sintomáticas observadas para la capacidad de ejercicio y disnea, hubo un porcentaje superior a 4 veces mayor de sujetos en el grupo de placebo que se deterioraron al menos 1 clase de la OMS en comparación con sujetos en los grupos de ambrisentano. Además, hubo una disminución significativa en la progresión de la enfermedad para sujetos que recibieron ambrisentano en comparación con placebo como se mide por el criterio de valoración del tiempo hasta el empeoramiento clínico. Éste se asoció a una disminución del 80 % en el riesgo de empeoramiento clínico durante el estudio de 12 semanas para el grupo de ambrisentano en comparación con placebo. El retraso en la progresión de la enfermedad también fue evidente por el menor número de sujetos en los grupos de tratamiento de ambrisentano en comparación con placebo para cada una de las siguientes categorías de seguridad: muerte, EAG, EA que conducen a suspensión y escapes tempranos. Finalmente, el EA más frecuente observado en este estudio fue la insuficiencia ventricular derecha, un indicador de progresión de la enfermedad, que se informó en más de 3 veces el porcentaje de sujetos en el grupo de placebo en comparación con el grupo de tratamiento de ambrisentano combinado.

65

En general, el ambrisentano fue bien tolerado, como se demuestra por la ausencia de reducción de dosis y EA que conducen a suspensión. El EA más frecuente de interés clínico observado para sujetos que recibieron ambrisentano fueron cefalea y palpitations. En general, estos acontecimientos fueron de gravedad leve y no condujeron a suspensión del estudio. El edema periférico, que se ha informado frecuentemente con otros ERA se observó a una frecuencia similar o menor en los grupos de ambrisentano en comparación con placebo. Ninguno de los 127 sujetos que recibieron ambrisentano desarrollaron elevadas concentraciones de aminotransferasa en suero $>3 \times \text{ULN}$, y no hubo aumentos en las concentraciones medias de ALT o AST para ningún grupo de dosis de ambrisentano. Además, pareció haber una disminución dependiente de la dosis en la bilirrubina total media y la fosfatasa alcalina media. Se observaron disminuciones en la concentración de hemoglobina pronto en el estudio y no disminuyeron más con el tratamiento continuado.

En conclusión, los beneficios del tratamiento observados para los criterios primarios y secundarios de valoración de este estudio fueron robustos, internamente coherentes y clínicamente relevantes. El ambrisentano fue bien tolerado, se asoció a un perfil de seguridad razonable y retrasó la progresión de la enfermedad, que indica un perfil de riesgo con respecto a beneficio positivo.

EJEMPLO 2 (REFERENCIA)

Resumen

El objetivo primario de este estudio fue determinar el efecto del ambrisentano sobre la capacidad de ejercicio en sujetos con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Los objetivos secundarios de este estudio fueron evaluar los efectos del ambrisentano sobre otras medidas clínicas de HAP, además de seguridad y tolerabilidad del fármaco del estudio.

El fármaco del estudio se proporcionó en comprimidos orales biconvexos redondos que fueron de aspecto idéntico. Se usaron tres concentraciones del fármaco del estudio activo, que contenían 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de ambrisentano en este estudio. Todo el fármaco del estudio se envasó en blísteres. Los sujetos fueron instruidos para tomar el fármaco del estudio una vez al día (q.d.) por la boca (p.o.) por la mañana, con o sin comida.

La duración máxima del estudio fue hasta 14 semanas desde el momento de los procedimientos de cribado inicial hasta la visita del estudio final (semana 12). Los procedimientos de cribado se realizaron un máximo de 2 semanas antes de la primera dosis del fármaco del estudio. La duración máxima del tratamiento con el fármaco del estudio fue 12 semanas.

El placebo fue indistinguible del tratamiento activo.

Métodos (Ejemplo 2)

Pacientes

El número de sujetos enrolados fue 202 en 46 sitios de investigación.

Se enrolaron en este estudio hombres y mujeres, 18 años de edad o mayores, con HAP idiopática, HAP asociada a ETC, por ejemplo, ETC mixta, síndrome de CREST, esclerosis sistémica (esclerodermia), síndrome de solapamiento o lupus eritematoso sistémico, o HAP asociada al uso de anorexígenos o infección por el VIH. Los sujetos tenían que tener una TAP media documentada $>3,33 \text{ kPa}$ (25 mm de Hg), RVP $>0,4 \text{ kPa}$ (3 mm de Hg)/l/min, y PECP o PTVI $<2 \text{ kPa}$ (15 mm de Hg). Los sujetos deben haber sido capaces de caminar una distancia de al menos 150 m, pero no superior a 450 m, durante 2 6MWT consecutivas para ser elegibles para la inclusión en el estudio.

Diseño del estudio y tratamiento

Después de un periodo de cribado de 2 semanas, los sujetos elegibles se estratificaron basándose en la etiología subyacente de la HAP (idiopática o no idiopática) y se aleatorizaron a 1 de 3 grupos de tratamiento (placebo, 5 mg o 10 mg de ambrisentano) en una relación de 1:1:1. Se permitió una reducción de dosis cegada durante el periodo de tratamiento de 12 semanas en caso de intolerancia al fármaco del estudio (por ejemplo, 10 mg a 5 mg, 5 mg a 2,5 mg, placebo a placebo). Los sujetos recibieron una dosis diaria de 2,5 mg de ambrisentano solo si redujeron del grupo de dosis de 5 mg. Los sujetos se evaluaron para eficacia y seguridad a intervalos mensuales.

Debido al diseño controlado por placebo de este estudio, hubo una probabilidad de 1 entre 3 de que un sujeto no recibiera ambrisentano durante un periodo de 12 semanas. Por tanto, después de un periodo de tratamiento mínimo de 4 semanas, los sujetos que cumplieron 2 o más de los siguientes criterios de escape temprano predefinidos pueden haber sido sacados del estudio:

- (a) una disminución desde el nivel inicial de al menos el 20 % en 6MWD;
- (b) un aumento de 1 o más de la clase funcional de la OMS;

- (c) empeoramiento de la insuficiencia ventricular derecha (por ejemplo, como se indica por elevada presión de la vena yugular, hepatomegalia nueva o empeoramiento, ascitis o edema periférico);
- (d) insuficiencia cardiogénica, hepática o renal rápidamente en progreso; y/o
- (e) hipotensión sistólica refractaria (tensión arterial sistólica <11,31 kPa (85 mm de Hg)).

5 Los sujetos que recibieron placebo que se sacaron del estudio debido a 2 o más criterios de escape temprano fueron elegibles para entrar en el estudio de extensión a largo plazo, y reciben tratamiento activo con ambrisentano.

10 Los niveles en suero de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) y bilirrubina total se monitorizaron estrechamente en todos los sujetos durante todo el estudio. Se requirió que los sujetos femeninos en edad de procrear se sometieran a pruebas de embarazo mensuales y usaran un método anticonceptivo doble para reducir el riesgo de embarazo durante el transcurso del estudio. Se requirió que los sujetos masculinos se sometieran a análisis de semen y de hormonas completos para evaluar los posibles efectos del ambrisentano sobre la fertilidad masculina.

15 Después de completarse el estudio de 12 semanas, los sujetos fueron elegibles para enrolarse en el estudio de extensión a largo plazo.

20 Evaluaciones de eficacia

El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el nivel inicial en 6MWD evaluado después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo.

Los criterios secundarios de valoración de la eficacia incluyeron:

25 (a) tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP, como se define por el tiempo desde la aleatorización hasta la primera aparición de muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por HAP, septostomía auricular, suspensión del estudio debido a la adición de otros agentes terapéuticos para HAP, o suspensión del estudio debido a 2 o más criterios de escape temprano;

30 (b) cambio desde el nivel inicial medido después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo en:

- (i) clase funcional de la OMS;
- (ii) escala de la función física del cuestionario de salud SF-36®;
- (iii) BDI inmediatamente tras ejercicio; y/o
- 35 (iv) una evaluación de la seguridad y tolerabilidad del fármaco del estudio; y

(c) cambio desde el nivel inicial medido después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo en niveles en plasma de ET-1, BNP y cTnT.

40 Evaluaciones de seguridad

Todos los efectos adversos (EA) informados durante el transcurso del estudio fueron informados y se hicieron resúmenes de todos los EA que muestran frecuencias y porcentajes de:

- 45 (a) sujetos con al menos 1 EA;
- (b) sujetos con posiblemente o probablemente EA relacionados con el fármaco;
- (c) sujetos con al menos 1 EA grave (EAG);
- (d) sujetos con un EA que conduce a la suspensión del estudio; y
- 50 (e) sujetos que murieron.

Se resumieron por separado las evaluaciones de la prueba de la función hepática (LFT) por gravedad con respecto al límite superior del normal (ULN) para ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total.

55 Para sujetos que estuvieron tomando anticoagulantes en cualquier momento durante el estudio (visita regular o entre visitas), se completaron pruebas de coagulación (tiempo de protrombina (PT), tiempo parcial de tromboplastina (PTT) y relación normalizada internacional (INR)). Además del resumen estadístico por visita del estudio, se examinaron cambios en PT e INR con respecto a cambios en la dosis de anticoagulantes tipo warfarina. Estos análisis se basaron en los valores en la semana 0 y semana 12 y el porcentaje de cambio de la semana 0 a la semana 12.

60 Los resultados de las muestras de semen y su normalidad o anomalía se evaluaron por un experto en fertilidad masculina independiente y se resumieron mediante recuentos de frecuencia y porcentajes por tratamiento. Se prepararon estadísticas descriptivas para datos de hormonas masculinas por tratamiento para las visitas de la semana 0 y semana 12 cuando se recogieron los datos. Se determinó el cambio de la semana 0 a la semana 12.

65 Los resultados de las hormonas de fertilidad masculina se analizaron en combinación con los resultados de las muestras de semen por un segundo experto en fertilidad masculina independiente.

Se usaron los recuentos de frecuencia y porcentajes para resumir la frecuencia de resultados de ECG normales, anormales pero no clínicamente significativos y anormales y clínicamente significativos para cada momento de evaluación programado por tratamiento. Todos los datos de ECG se registraron digitalmente y se analizaron por un lector central. Se analizaron las siguientes variables: frecuencia cardíaca, intervalos de RR y de PR, duración de QRS, intervalo de QT, QTcB, QTcF y variables de diagnóstico de ECG. Se usaron estadísticas descriptivas para resumir los resultados de ECG por grupo de tratamiento y por semana de evaluación de ECG.

Se informaron estadísticas descriptivas para las constantes vitales para cada momento de evaluación programada por tratamiento y para el cambio de la semana 0 de pre-dosis a cada evaluación programada posterior por tratamiento.

Métodos estadísticos

Una prueba de la hipótesis nula de la diferencia del grupo de no tratamiento en el cambio desde el nivel inicial en 6MWD con 62 sujetos por grupo tuvo aproximadamente el 90 % de potencia para detectar un efecto del tratamiento ajustado por placebo promedio de 35 m basado en una prueba de la t de 2 muestras y una desviación estándar de 55 m.

La población por intención de tratar (ITT) se definió como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Para la población de ITT, se consideró que los sujetos pertenecían a su grupo de tratamiento aleatorizado, independientemente del tratamiento real recibido.

La población de seguridad se definió como todos los sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio. Se consideró que los sujetos pertenecían a un grupo de tratamiento según la mayor dosis de tratamiento real recibida. Cualquier sujeto que recibiera 10 mg de ambrisentano en cualquier día se incluyó en el grupo de 10 mg para los análisis de seguridad en todo el estudio. Cualquier sujeto que recibiera 5 mg de ambrisentano en cualquier día y nunca recibió 10 mg de ambrisentano en ningún día se incluyó en el grupo de 5 mg para los análisis de seguridad en todo el estudio. De otro modo, cualquier sujeto que recibió solo placebo se incluyó en el grupo de placebo para los análisis de seguridad en el estudio.

El criterio primario de valoración de la eficacia fue el cambio desde el nivel inicial en 6MWD evaluado después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo, cuando se llevó a cabo la última observación. La 6MWD del nivel inicial se definió como la 6MWD media de las dos 6MWT antes de la aleatorización.

Se comparó el cambio desde el nivel inicial para las semanas 4, 8 y 12 en cada uno de los dos grupos de tratamiento de ambrisentano con placebo. El cambio medio se informó con intervalos de confianza del 95 % (IC) bilaterales calculados por teoría normal. La comparación primaria fue el cambio desde el nivel inicial hasta la semana 12. Se usó la prueba de Wilcoxon para datos independientes estratificada por sujetos con HAP idiopática y no idiopática para la inferencia. Se usó un enfoque de secuencia fija para controlar la tasa de error de tipo I que explica las dos comparaciones. La mayor dosis se comparó primero con placebo. Debido a que el valor de p de la prueba de Wilcoxon para datos independientes fue inferior a 0,05 para el grupo de 5 mg de ambrisentano, la diferencia se consideró significativa, y la menor dosis se comparó con placebo, de nuevo al nivel de α 0,05 completo.

También se combinaron los dos grupos de dosis de ambrisentano y se compararon con el grupo de placebo. Se informó un valor de p, pero para fines descriptivos solo, sin impacto sobre el procedimiento de secuencia fija usado para comparar los dos grupos de dosis individuales con el grupo de placebo.

Si ambos grupos de dosis de ambrisentano fueron superiores al placebo para el criterio primario de valoración, la evaluación de los criterios secundarios de valoración se hizo combinando los sujetos de los dos grupos de dosis para la comparación con el grupo de placebo. Sin embargo, si solo el grupo de 10 mg fue significativo para el criterio primario de valoración, la evaluación de los criterios secundarios de valoración se hizo solo para ese grupo de dosis. Los análisis del criterio secundario de valoración se estratificaron por sujetos con HAP idiopática y no idiopática.

Los dos criterios secundarios de valoración más importantes, tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP y cambio en la clase funcional de la OMS, se compararon con placebo usando una versión ponderada de la extensión de Hommel de a prueba de Simes, con un α global de 0,05. Al tiempo hasta el empeoramiento clínico se le asignó un peso del 80 % mientras que el cambio en la clase funcional de la OMS recibió el 20 % del peso. Estas dos pruebas sirvieron de filtro paralelo, permitiendo probarse la escala de la función física del cuestionario de salud SF-36® si al menos uno de los dos primeros criterios secundarios de valoración era significativo. Finalmente, el BDI se probó dependiendo de un resultado significativo de la prueba de la escala de la función física SF-36®.

Medidas adicionales de interés incluyeron cambio desde el nivel inicial medido después de 12 semanas de tratamiento en comparación con placebo en ET-1, BNP y cTnT.

Resultados (Ejemplo 2)

Pacientes (población del estudio)

5 La disposición de sujetos aleatorizados se muestra en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1. Disposición de sujetos (% de sujetos aleatorizados)

	Placebo	5 mg de ambrisentano	10 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 67)	(N = 67)	(N = 68)	(N = 135)
Aleatorizados	67 (100,0)	67 (100,0)	68 (100,0)	135 (100,0)
Completados	57 (85,1)	63 (94,0)	63 (92,6)	126 (93,3)
Retirados	10 (14,9)	4 (6,0)	5 (7,4)	9 (6,7)
Motivos para la retirada:				
Acontecimiento adverso	1 (1,5)	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)
Retirada del consentimiento	1 (1,5)	0 (0,0)	0(0,0)	0 (0,0)
Tratamiento con otros agentes terapéuticos para HAP	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Otros	1 (1,5)	2 (3,0)	1 (1,5)	3 (2,1)
Escape temprano	4 (6,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	2 (1,5)

10 Un total de 201 sujetos, con una edad media de 50,1 años, recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y se incluyeron en las poblaciones de ITT y de seguridad. La mayoría de los sujetos enrolados fueron mujeres (83,6 %) y caucásicos (69,2 %). Más de dos tercios (68,7 %) de los sujetos fueron residentes de los EE.UU.; los otros estuvieron distribuidos entre América Central y Sudamérica (20,9 %) y el resto del mundo (10,4 % en Australia, Austria, Hungría e Italia).

15 El número de años que la HAP había estado presente antes de la participación en el estudio se calculó a partir de la fecha en la que se diagnosticó la HAP hasta la fecha en la que se firmó el consentimiento informado. Para sujetos que tenían un diagnóstico de HAP confirmado en la visita de cribado para este estudio, el número de años de HAP presente antes de este estudio se fijó a cero. El número medio de años que la HAP había estado antes de la participación en este estudio fue ligeramente mayor para el placebo (2,14 ± 3,63 años) que para los grupos de 5 mg (1,86 ± 4,36 años) y 10 mg (1,40 ± 2,39 años). La mediana del número de años que la HAP había estado fue inferior a 1 año para cada grupo de tratamiento: placebo, 0,54 años; 5 mg, 0,33 años; 10 mg, 0,60 años.

25 De los sujetos enrolados, el 63 % tuvo un diagnóstico de HAP idiopática antes del enrolamiento y el 37 % tuvo HAP asociada a ETC, uso de anorexígenos o infección por el VIH; los sujetos con HAP idiopática y no idiopática se distribuyeron igualmente entre los grupos de tratamiento. Casi todos los sujetos tuvieron tanto síntomas de la clase II (32,3 %) como de clase III (58,2 %) en el nivel inicial; solo un pequeño porcentaje de sujetos tuvo síntomas de la clase I (2,5 %) o IV (7,0 %) de la OMS en el nivel inicial. La 6MWD media (± desviación estándar (DE)) del nivel inicial para todos los sujetos fue 341,0 ± 75,80 m, y el BDI medio del nivel inicial fue 3,8 ± 2,02.

30 En general, las características demográficas y del nivel inicial de los sujetos que participaron estuvieron bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, hubo más sujetos de la clase IV en los grupos de dosis de 5 mg (9,0 %) y de 10 mg (10,4 %) que en el grupo de placebo (1,5 %). También hubo una diferencia en 6MWD del nivel inicial entre los sujetos de la clase I/II de la OMS y de la clase III/IV de la OMS para tanto los grupos de placebo como de ambrisentano combinado: clase I/II, 377,5 m y 372,0 m; y clase III/IV, 320,6 m y 324,6 m, respectivamente.

35 Las medicaciones concomitantes más frecuentemente usadas fueron furosemida (47,3 %), warfarina sódica (36,8 %) y oxígeno (26,4 %). Se observaron diferencias menores entre grupos de dosis en el uso de medicaciones concomitantes.

40 Eficacia de ambrisentano

El cambio en 6MWD desde el nivel inicial hasta la semana 12 en la población de ITT se muestra en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Cambio en 6MWD, metros

	Placebo	5 mg de ambrisentano	10 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
6MWD del nivel inicial, media (DE)	341,9 (73,47)	339,6 (76,68)	341,5 (78,28)	340,5 (77,20)

Cambio desde el nivel inicial hasta la semana 12, media (DE)	-7,8 (78,88)	+22,8 (82,98)	+43,6 (65,91)	+33,2 (75,37)
--	--------------	---------------	---------------	---------------

El criterio primario de valoración de la eficacia fue estadísticamente significativo para ambas dosis de ambrisentano en comparación con placebo. La mejora ajustada por placebo en 6MWD media en la semana 12 fue +51,4 m (IC del 95 %: 26,6 a 76,2; p <0,001) para el grupo de 10 mg y +30,6 m (IC del 95 %: 2,9 a 58,3; p = 0,008) para el grupo de 5 mg. Para los sujetos en el grupo de placebo, la media 6MWD disminuyó desde el nivel inicial (-7,8 m). Para sujetos que recibieron ambrisentano, se observó mejora en 6MWD en comparación con placebo ya en la semana 4, y en la semana 8 hubo evidencia de una respuesta a la dosis.

El criterio secundario de valoración del tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP demostró que ambrisentano (grupo de ambrisentano combinado) no retrasó significativamente el tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP en comparación con placebo. Sin embargo, el doble de sujetos en el grupo de placebo (n = 6) tuvo un acontecimiento de empeoramiento clínico en comparación con cada uno de los grupos de dosis de ambrisentano (3 sujetos cada uno en los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg). Además, la razón de riesgo demostró una reducción del 50 % en la probabilidad de empeoramiento clínico que se produce en cualquier momento dado para un sujeto que recibe ambrisentano, cuando se compara con placebo.

El tiempo hasta el empeoramiento clínico de HAP se muestra en la Fig. 2 como una curva libre de acontecimientos de Kaplan-Meier hasta la semana 12 para cada grupo de tratamiento en la población de ITT. La curva de Kaplan-Meier disminuye rápidamente en el grupo de dosis de 10 mg después de 12 semanas debido a un único acontecimiento que se produjo después de que la mayoría de los sujetos hubieran completado el estudio.

Un resumen de los acontecimientos que definen el empeoramiento clínico por grupo de tratamiento se presenta en la Tabla 2.3.

Tabla 2.3. Eventos de empeoramiento clínico (% de población de ITT)

Acontecimiento	Placebo	5 mg de ambrisentano	10 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 67)	(N = 67)	(N = 68)	(N = 135)
Muerte	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)
Trasplante de pulmón	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Hospitalización por HAP	2 (3,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	4 (3,0)
Septostomía auricular	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Suspensión del estudio debido a adición de tratamiento para HAP	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,5)	1 (0,7)
Criterios de escape	3 (4,5)	0 (0,0)	2 (3,0)	2 (1,5)
Sujetos totales con ≥1 acontecimiento	6 (9,0)	3 (4,5)	3 (4,5)	6 (4,5)

De los 2 (3,0 %) sujetos en el grupo de placebo hospitalizados por HAP, 1 se hospitalizó por insuficiencia cardíaca derecha y 1 por insuficiencia ventricular derecha. Comparativamente, 4 (3,0 %) sujetos que recibieron ambrisentano se hospitalizaron por HAP, de los que 2 (1 de cada uno en los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg) se hospitalizaron por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca derecha, y los otros 2 por aumento de la disnea con elevado edema periférico (5 mg) y empeoramiento de la HAP con edema periférico grave (10 mg).

Hubo un total de 4 muertes informadas durante este estudio o en el plazo de 30 días desde la última dosis del fármaco del estudio. En el grupo de placebo murieron 2 (3,0 %) sujetos y murió 1 (1,5 %) sujeto de cada uno de los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg. Las 4 muertes se recopilaron como eventos de empeoramiento clínico.

El cambio en la clase funcional de la OMS desde el nivel inicial hasta la semana 12 en la población de ITT se muestra en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4. Cambio en la clase funcional de la OMS (% de población de ITT)

Cambio (nº de clases)	Placebo	5 mg de ambrisentano	10 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 67)	(N = 67)	(N = 68)	(N = 135)
-2	1 (1,5)	1 (1,5)	5 (7,5)	6 (4,5)
-1	15 (22,4)	18 (26,9)	15 (22,4)	33 (24,6)
sin cambio	40 (59,7)	47 (70,1)	44 (65,7)	91 (67,9)
+1	11 (16,4)	1 (1,5)	3 (4,5)	4 (3,0)
+2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

El grupo de ambrisentano combinado demostró una mejora clínicamente relevante en la clase funcional de la OMS en la semana 12 en comparación con placebo ($p = 0,036$); se observaron tendencias similares para cada grupo de tratamiento de ambrisentano. Debido al procedimiento de múltiples comparaciones, no pudo establecerse una mejora estadísticamente significativa en comparación con el placebo para este criterio secundario de valoración. Sin embargo, un porcentaje de más de 5 veces mayor de sujetos en el grupo de placebo (16,4 %) se deterioró al menos 1 clase de la OMS en comparación con sujetos en el grupo de ambrisentano combinado (3,0 %). Además, un porcentaje de más de 3 veces mayor de sujetos en el grupo de ambrisentano combinado (4,5 %) tuvo una mejora de 2 clases de la OMS en comparación con sujetos en el grupo de placebo (1,5 %).

El porcentaje de sujetos que mantiene al menos su clase funcional de la OMS del nivel inicial en la semana 12 fue del 83,6 % en el grupo de placebo, 98,5 % en el grupo de dosis de 5 mg y 95,5 % en el grupo de dosis de 10 mg.

El cambio en los parámetros del cuestionario de salud SF-36® desde el nivel inicial hasta la semana 12 se muestra en la Tabla 2.5.

Tabla 2.5. Cambio en los parámetros del cuestionario de salud SF-36®, media (DE)

Parámetro	Placebo	5 mg de ambrisentano	10 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
Función física	+2,31 ± 7,65	+3,86 ± 7,14	+4,52 ± 7,16	+4,10 ± 8,39
Rol físico	+2,81 ± 11,36	+4,22 ± 10,52	+6,67 ± 10,35	+5,45 ± 10,47
Dolor corporal	+0,22 ± 10,70	-1,43 ± 13,21	+2,26 ± 12,22	+0,42 ± 12,81
Salud general	+1,94 ± 7,50	+0,08 ± 8,45	+3,25 ± 8,81	+1,66 ± 8,74
Vitalidad	+2,38 ± 10,06	+2,38 ± 10,06	+5,03 ± 10,07	+3,71 ± 10,11
Función social	+2,31 ± 11,60	+1,11 ± 13,63	+4,11 ± 11,77	+2,61 ± 12,78
Rol emocional	+2,84 ± 12,63	+1,41 ± 13,95	+2,98 ± 17,37	+2,19 ± 15,71
Salud mental	+0,27 ± 8,09	+0,81 ± 9,67	+1,55 ± 12,66	+1,18 ± 11,23
Resumen del componente físico	+1,82 ± 9,25	+1,88 ± 8,68	+4,79 ± 7,90	+3,34 ± 8,40
Resumen del componente mental	+1,56 ± 9,00	+0,50 ± 10,50	+2,11 ± 13,17	+1,30 ± 11,89

Se observó un aumento en la escala de la función física del cuestionario de salud SF-36® en el grupo de ambrisentano combinado en la semana 12 ($4,10 \pm 8,39$); sin embargo, este aumento no fue significativamente diferente de placebo ($2,31 \pm 7,65$). Para la mayoría de los cuestionarios SF-36® hubo una tendencia general de mayor aumento para el grupo de 10 mg en comparación con los grupos de 5 mg y de placebo.

Se observó una mejora clínicamente relevante en BDI en la semana 12 para el grupo de ambrisentano combinado, con un BDI ajustado por placebo de -0,6 (IC del 95 %: -1,2 a 0,0; $p = 0,017$). También se observaron mejoras dependientes de la dosis en BDI para tanto los grupos de dosis de 5 mg como de 10 mg en comparación con placebo. Debido al procedimiento de múltiples comparaciones, no pudo establecerse una mejora estadísticamente significativa en comparación con placebo para este criterio secundario de valoración.

En la semana 12, el cambio de porcentaje de la media geométrica en ET-1 en plasma aumentó el 34 % (IC del 95 %: 11 % al 63 %) en el grupo de placebo. El cambio de porcentaje de la media geométrica en ET-1 en plasma aumentó desde el nivel inicial el 96 % (IC del 95 %: 53 % al 151 %; $p = 0,019$ en comparación con placebo) en el grupo de 5 mg y el 48 % (IC del 95 %: 19 % al 84 %; $p = 0,169$ en comparación con placebo) en el grupo de 10 mg. El cambio desde el nivel inicial fue sustancialmente superior a placebo para el grupo de 5 mg, pero no para el grupo de 10 mg.

En el nivel inicial, aproximadamente el 90 % de las concentraciones de cTnT en plasma estuvieron por debajo del nivel de cuantificación (0,01 ng/ml). Cambios en las concentraciones de cTnT durante el estudio de 12 semanas fueron menores y no sorprendentemente diferentes de cero.

En la semana 12, el cambio de porcentaje de la media geométrica en plasma BNP aumentó el 9 % (IC del 95 %: -16 % al 41 %) en el grupo de placebo. A diferencia, el cambio de porcentaje de la media geométrica en BNP en plasma disminuyó desde el nivel inicial el 30 % (IC del 95 %: -43 % al -14 %; $p = 0,002$ en comparación con placebo) en el grupo de 5 mg y el 45 % (IC del 95 %: -57 % al -29 %; $p < 0,001$ en comparación con placebo) en el grupo de 10 mg. La disminución desde el nivel inicial fue sustancialmente superior a placebo para el grupo de 5 mg y el grupo de 10 mg.

Eficacia por subgrupo

Se observaron mejoras en 6MWD para tanto los sujetos de la clase I/II como de la clase III/IV funcional de la OMS en la semana 12; sin embargo, se observó una mejora ligeramente mayor para los sujetos de la clase III/IV. Para el subgrupo de la clase I/II, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +25,6

m y +42,0 m para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente. Para el subgrupo de la clase III/IV, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +34,1 m y +56,9 m para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente.

5 Se observaron mejoras en 6MWD en la semana 12 en ambos grupos de dosis de ambrisentano para el subgrupo de HAP idiopática y en el grupo de 10 mg para el subgrupo de HAP no idiopática. Se observó una mejora mayor en sujetos con HAP idiopática que en sujetos con HAP no idiopática. Para el subgrupo de HAP idiopática, la 6MWD ajustada por placebo aumentó desde el nivel inicial en la semana 12 +42,9 m y +56,9 m para los grupo de dosis de 5 mg y de 10 mg, respectivamente. Para el subgrupo de HAP no idiopática, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +10,2 m y +43,0 m, para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente.

15 Se observaron mejoras en 6MWD en la semana 12 en ambos grupos de dosis de ambrisentano para sujetos femeninos. La 6MWD ajustada por placebo aumentó desde el nivel inicial en la semana 12 +30,9 m y +57,7 m para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente. Para sujetos masculinos, el aumento de 6MWD ajustada por placebo desde el nivel inicial en la semana 12 fue +19,9 m y +13,1 m para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente.

20 Los sujetos que no recibieron bloqueantes de los canales de calcio (CCB) durante el estudio demostraron una mejora en 6MWD en la semana 12 en comparación con placebo después de que recibieran ambrisentano, con un aumento ajustado por placebo desde el nivel inicial de +38,7 m y +67,9 m para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente. Los sujetos que recibieron CCB durante el estudio también tuvieron una mejora en 6MWD en comparación con placebo después de que recibieran ambrisentano, con un aumento ajustado por placebo desde el nivel inicial de +15,1 m y +19,6 m para los grupos de dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente.

25 Los sujetos que no recibieron oxígeno suplementario demostraron una mejora en 6MWD en la semana 12 en comparación con placebo que fue similar a la población del estudio total. Los sujetos en el grupo de placebo que recibieron oxígeno suplementario durante el estudio tuvieron una disminución (-25,5 m) desde el nivel inicial en 6MWD media en la semana 12; mientras que los sujetos en los grupos de 5 mg (+21,1 m) y 10 mg (+48,0 m) tuvieron aumentos notables desde el nivel inicial en 6MWD media.

Resultados de seguridad

35 Se muestra un resumen de acontecimientos adversos registrados en la Tabla 2.6.

Tabla 2.6. Resumen global de acontecimientos adversos (% de seguridad población)

Sujetos	Placebo	5 mg de ambrisentano	10 mg de ambrisentano	Ambrisentano combinado
	(N = 67)	(N = 67)	(N = 67)	(N = 134)
con al menos 1 EA	56 (83,5)	56 (83,6)	53 (79,1)	109 (81,3)
con al menos 1 EA relacionado	21 (31,3)	34 (50,7)	29 (43,3)	63 (47,0)
con al menos 1 EAG	7 (10,4)	4 (6,0)	7 (10,4)	11 (8,2)
con un EA que conduce a la suspensión del estudio	4 (6,0)	2 (3,0)	2 (3,0)	4 (3,0)
que suspendió el estudio mediante escape temprano	4 (6,0)	0 (0,0)	2 (3,0)	2 (1,5)
que murieron	2 (3,0)	1 (1,5)	1 (1,5)	2 (1,5)

40 Durante este estudio de 12 semanas, el 83,5 % de los sujetos en el grupo de placebo experimentaron al menos 1 EA. Similarmente, el 83,6 % de los sujetos en el grupo de dosis de 5 mg y el 79,1 % de los sujetos en el grupo de 10 mg de dosis experimentaron al menos 1 EA durante el estudio.

45 En general, más sujetos en el grupo de placebo en comparación con los grupos de ambrisentano suspendieron prematuramente el estudio debido a muerte, EAG, EA y/o el procedimiento de escape temprano. Un mayor porcentaje de sujetos en el grupo de placebo (6,0 %) cumplió los criterios para escape temprano, en comparación con sujetos en el grupo de ambrisentano combinado (1,5 %).

50 En general, se evaluó un porcentaje similar de EA como graves en los grupos de placebo y de 10 mg (19,4 % y 17,9 %, respectivamente), mientras se evaluó un porcentaje menor de EA como graves en el grupo de 5 mg (6,0 %). Se evaluó un porcentaje similar de EA como moderados en los grupos de placebo y de 10 mg (38,8 % y 37,3 %, respectivamente), mientras que se evaluó un mayor porcentaje de EA como moderados en el grupo de 5 mg (50,7 %). El EA más frecuente en el grupo de ambrisentano combinado fue el edema periférico, y la mayoría de los acontecimientos se evaluaron como leves o moderados.

Ninguno de los 134 sujetos que recibieron ambrisentano desarrolló concentraciones elevadas de aminotransferasa en suero $>3 \times \text{ULN}$, en comparación con 2 sujetos en el grupo de placebo. Además, no hubo cambios medios notables desde el nivel inicial en la semana 12 para ALT y AST en suero, y tampoco diferencias entre grupos de tratamiento.

5 Se mostró que los cambios en la bilirrubina total en la semana 12 disminuyeron sustancialmente en los grupos de 10 mg y de ambrisentano combinado, en comparación con placebo. Se mostró que los cambios en fosfatasa alcalina en la semana 12 fueron sustancialmente reducidos en los grupos de 5 mg, 10 mg y de ambrisentano combinado, en comparación con placebo.

10 Se observaron disminuciones medias en la concentración de hemoglobina en la semana 12 para ambos grupos de dosis de ambrisentano en comparación con placebo (placebo, 0,15 g/dl; 5 mg, -0,83 g/dl; 10 mg, -0,93 g/dl). Las disminuciones se observaron pronto (semana 4) en el estudio y no disminuyeron adicionalmente con tratamiento continuado.

15 El ambrisentano no tuvo efecto sobre PT, INR o dosis semanales de anticoagulantes tipo warfarina.

20 El ácido úrico medio disminuyó ligeramente durante el estudio de 12 semanas en el grupo de placebo (-6,5 $\mu\text{mol/litro}$); mientras que se observó un aumento sustancial para los grupos de 5 mg (-21,5 $\mu\text{mol/litro}$) y de 10 mg (-53,3 $\mu\text{mol/litro}$) que parecieron ser dependientes de la dosis.

25 El análisis de las hormonas de fertilidad masculina en combinación con un número limitado de sujetos ($n = 12$) que proporcionaron muestras de semen en serie no sugirió que el ambrisentano se asociara a un efecto adverso sobre el potencial reproductor masculino.

30 Más específicamente, cambios con respecto al nivel inicial en la concentración de la hormona estimulante del folículo (FSH) en la semana 12 fueron pequeños, oscilando de +0,52 UI/litro (grupo de placebo) a +1,83 UI/litro (grupo de dosis de 10 mg). Aunque las concentraciones de FSH en la semana 12 para los grupos de placebo y de dosis de 5 mg ($8,14 \pm 2,49$ UI/litro y $9,23 \pm 7,21$ UI/litro, respectivamente) sugieren la posibilidad de alguna disfunción espermatogénica, fue poco probable que los cambios observados durante el estudio fueran de relevancia clínica sustancial.

35 Los cambios en la concentración de la hormona luteinizante (LH) en la semana 12 fueron pequeños: placebo, $-0,07 \pm 4,72$ UI/litro; 5 mg, $-0,15 \pm 2,21$ UI/litro; 10 mg, $+1,28 \pm 10,63$ UI/litro.

40 Los cambios desde el nivel inicial en la concentración de inhibina B media en la semana 12 fueron similares a través de los grupos de tratamiento: placebo, $+13,2 \pm 73,55$ pg/ml; 5 mg, $-4,5 \pm 28,00$ pg/ml; 10 mg, $-7,6 \pm 50,97$ pg/ml. Basándose en la opinión del experto, ninguna de las concentraciones de inhibina B medias medidas en el nivel inicial y la semana 12 indicaron presencia o desarrollo de disfunción espermatogénica.

45 Los cambios desde el nivel inicial en la concentración de testosterona en la semana 12 fueron $-2,825 \pm 7,20$ nmol/l para el grupo de placebo, $-0,09 \pm 3,48$ para el grupo de dosis de 5 mg y $-0,09 \pm 3,48$ para el grupo de dosis de 10 mg. Basándose en la opinión del experto, estos datos sugieren que el ambrisentano no produjo un efecto negativo sobre la concentración de testosterona en esta población del estudio.

45 Discusión (Ejemplo 2)

50 Este estudio demostró que tanto las dosis de 5 mg como de 10 mg de ambrisentano administrada una vez al día proporcionó mejoras estadísticamente significativas y clínicamente relevantes en la capacidad de ejercicio y los síntomas en sujetos con PAR. Las mejoras en 6MWD fueron evidentes en el plazo de 4 semanas y parecieron ser dependientes de la dosis en la semana 8. En la semana 12, el aumento en 6MWD fue casi dos veces tan grande en el grupo de 10 mg de dosis en comparación con el grupo de dosis de 5 mg. Las mejoras en 6MWD se observaron en la mayoría de los subgrupos y, en general, parecieron ser dependientes de la dosis. Se observaron mejoras en 6MWD clínicamente relevantes en sujetos con síntomas de la clase I/II y clase III/IV funcional de la OMS. Ambas dosis también demostraron beneficios del tratamiento clínicamente relevantes para varios criterios secundarios de valoración, que incluyen clase funcional de la OMS y BDI, además de una notable reducción en BNP en plasma.

60 El ambrisentano fue bien tolerado como se indica por la ausencia de reducción de dosis y EA que conducen a suspensión prematura, además más sujetos en el grupo de placebo abandonaron debido a muerte, EAG, EA, escape temprano, insuficiencia cardíaca derecha y/o empeoramiento de HAP. Los EA más clínicamente importantes observados en este estudio fueron edema periférico, cefalea y congestión nasal. En general, estos acontecimientos fueron de gravedad leve y ninguno condujo a la suspensión del estudio. No se observaron anomalías de aminotransferasas en suero, que se han observado y que limitan el tratamiento para otros ERA, en ningún sujeto que recibiera ambrisentano. Además, no hubo aumento en la media de ALT y AST y hubo notables disminuciones en la bilirrubina total media y la fosfatasa alcalina en sujetos que recibieron ambrisentano. Se observaron disminuciones en la concentración de hemoglobina pronto en el estudio y no disminuyeron más con tratamiento

continuado.

En conclusión, los beneficios del tratamiento observados para los criterios primarios y secundarios de valoración de este estudio fueron robustos, internamente coherentes y clínicamente relevantes. El ambrisentano fue bien tolerado y se asoció a un perfil de seguridad razonable, que indica un perfil de riesgo con respecto a beneficio positivo.

EJEMPLO 3 (REFERENCIA)

Los ensayos descritos en los Ejemplos 1 y 2 enrolaron sujetos de una población que tenía HAP que incluye HAP idiopática y HAP asociada a ETC, uso de anorexígenos o infección por el VIH. Generalmente se excluyeron pacientes con hipertensión pulmonar debida a otras etiologías. Sin embargo, la eficacia y seguridad del ambrisentano observada en esta población de HAP clásica, y la necesidad de terapia eficaz en la hipertensión pulmonar asociada a otras afecciones, merece la evaluación en estos grupos no tradicionales. Por tanto, se realiza otro estudio para evaluar la seguridad y eficacia del ambrisentano en tanto pacientes con HAP clásica (grupo 1 de la OMS) como en una población de pacientes ampliada con hipertensión pulmonar (grupos 3 y 4 de la OMS).

Esta población ampliada incluye sujetos que tienen HAP idiopática y familiar; HAP asociada a enfermedad vascular del colágeno, derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, infección por el VIH, fármacos y toxinas, trastornos de la tiroides, enfermedad de almacenamiento de glucógeno, enfermedad de Gaucher y esplenectomía; hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial (EPI), respiración alterada durante el sueño y trastornos de la hipoventilación alveolar; e hipertensión pulmonar debida a obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales y/o distales. Cuatro grupos son de particular interés en este estudio:

- (a) HAP asociada a defectos congénitos del corazón, que incluye síndrome de Eisenmenger;
- (b) HAP asociada a infección por el VIH;
- (c) hipertensión pulmonar asociada a EPI; y
- (d) hipertensión pulmonar asociada a EPOC.

Los sujetos que tienen hipertensión pulmonar asociada a EPI o EPOC deben demostrar un grado de hipertensión pulmonar que es desproporcionada a la gravedad de la enfermedad subyacente. Los sujetos con EPI deben tener una capacidad pulmonar total >60 % de la normal predicha, TAP media >4,66 kPa (35 mm de Hg) y RVP >0,47 kPa (3,5 mm de Hg)/l/min (280 dinas.s/cm⁵). Los sujetos con EPOC deben tener volumen espiratorio forzado en 1 segundo >50 % del predicho normal, TAP media >4,66 kPa (35 mm de Hg) y RVP >0,47 kPa (3,5 mm de Hg)/l/min (280 dinas.s/cm⁵).

El estudio se diseña para evaluar mejoras en comparación con el nivel inicial para la población del estudio total y para subgrupos clave de interés. El estudio también examina la seguridad y tolerabilidad del ambrisentano en una amplia población de sujetos con hipertensión pulmonar.

La población diana incluye hombres y mujeres, 18 años o mayores, con hipertensión pulmonar como se define por la clasificación clínica de la OMS. Los sujetos deben tener una historia de hipertensión pulmonar documentada y ser capaces de caminar al menos 150-450 metros en una 6MWT.

Los sujetos que han suspendido la terapia con bosentano o sitaxsentano debido a anomalías de aminotransferasas o carecen de eficacia son elegibles para este estudio. Los sujetos que recibieron actualmente terapia con prostanoides crónica y/o un inhibidor de PDE-5 oral también son elegibles para este estudio.

Todos los sujetos deben tener una TAP media documentada ≥3,33 kPa (25 mm de Hg), RVP >0,4 kPa (3 mm de Hg)/l/min y PECP o PTVI <2 kPa (15 mm de Hg). Los sujetos con EPI o EPOC deben cumplir los requisitos adicionales o más estrictos establecidos anteriormente.

Todos los datos hemodinámicos representan presiones en reposo y deben evaluarse no más de 1 año (52 semanas) antes de la visita de cribado. Todas las pruebas de la función pulmonar deben evaluarse no más de 3 meses (12 semanas) antes de la visita de cribado.

Ciertos subgrupos de etiología son de particular interés. Por tanto, este estudio enrola un mínimo de 18 sujetos en los siguientes subgrupos de etiología:

- (a) HAP asociada a defectos congénitos del corazón, que incluye síndrome de Eisenmenger;
- (b) HAP asociada a infección por el VIH;
- (c) hipertensión pulmonar asociada a EPI; y
- (d) hipertensión pulmonar asociada a EPOC.

Este estudio también enrola un mínimo de 30 sujetos con HAP (grupo 1 de la OMS) que recibieron terapia concomitante con sildenafil en el nivel inicial.

El enrolamiento continúa (hasta un máximo de 200 sujetos) hasta que se hayan cumplido los objetivos de enrolamiento para cada uno de los subgrupos de etiología, además del subgrupo de sildenafil.

5 El objetivo primario de este estudio es evaluar el efecto del ambrisentano sobre capacidad de ejercicio en una amplia población de sujetos con hipertensión pulmonar. Los objetivos secundarios son evaluar los efectos del ambrisentano sobre otras medidas clínicas de hipertensión pulmonar, éxito del tratamiento a largo plazo y supervivencia. Además, se evaluarán la seguridad y tolerabilidad del ambrisentano. Se evaluarán la eficacia y seguridad en la población del estudio total y en diversos subgrupos.

10 La evidencia anecdótica sugiere que los pacientes con hipertensión pulmonar no clásica pueden responder más lentamente a la terapia que la población de HAP clásica; por tanto, el análisis de eficacia primario se evalúa después de 24 semanas de tratamiento. Sujetos elegibles reciben 5 mg de ambrisentano una vez al día durante las primeras 24 semanas. Se permite una reducción de la dosis durante el periodo de tratamiento de dosis fija de 24 semanas si un sujeto no es tolerante al fármaco del estudio (por ejemplo, 5 mg a 2,5 mg). Después del periodo de tratamiento de 15 24 semanas inicial, se permite que los investigadores ajusten la dosis del fármaco del estudio como se indica clínicamente (dosis disponibles son 2,5 mg, 5 mg y 10 mg).

20 Los sujetos se monitorizan con pruebas de laboratorio clínico cada 4 semanas durante todo el estudio. Estas pruebas de laboratorio de seguridad pueden realizarse en un laboratorio de flebotomía local o en la clínica del investigador. Además, el investigador evalúa cada sujeto para seguridad y eficacia en la semana 4, semana 12 y semana 24. Tras la semana 24, los sujetos se evalúan para seguridad y eficacia cada 24 semanas.

25 Se permite que los sujetos que han recibido tratamiento estable con sildenafil durante al menos 4 semanas se enrolen en este estudio y continúen recibiendo sildenafil en combinación con ambrisentano. Se permite que los sujetos que no están recibiendo tratamiento con sildenafil antes del enrolamiento inicien el tratamiento concomitante con sildenafil; sin embargo, antes de la adición del tratamiento concomitante con sildenafil los investigadores deben realizar al menos una 6MWT después de que el sujeto haya recibido 10 mg q.d. de ambrisentano durante un mínimo de 4 semanas. El ajuste de dosis al alza hasta 10 mg q.d. de ambrisentano se permite en cualquier momento después de la visita de la semana 24; por tanto, el tratamiento concomitante con 30 sildenafil puede añadirse después de 28 semanas de monoterapia con ambrisentano. Además, la adición de tratamiento concomitante con sildenafil requiere que un sujeto cumpla dos o más de los siguientes criterios predefinidos:

- 35 (a) una disminución desde el nivel inicial de al menos el 20 % en 6MWD;
- (b) un aumento de 1 o más de la clase funcional de la OMS; y/o
- (c) empeoramiento de la insuficiencia ventricular derecha (por ejemplo, como se indica por elevada presión de la vena yugular, hepatomegalia nueva o empeoramiento, ascitis o edema periférico).

40 Los criterios de valoración de la eficacia de 6MWD, la clase funcional de la OMS, BDI y BNP deben evaluarse inmediatamente antes del inicio del tratamiento con sildenafil para establecer la eficacia del nivel inicial antes de la terapia de combinación.

45 Se permite la administración concomitante de un tratamiento con prostanoides aprobado (es decir, epoprostenol i.v., treprostinil i.v. o subcutáneo, o iloprost i.v. o inhalado) en cualquier momento después de la visita de la semana 12. Los criterios de valoración de la eficacia de 6MWD, clase funcional de la OMS, BDI y BNP deben evaluarse inmediatamente antes del inicio del tratamiento con prostanoides para establecer la eficacia del nivel inicial antes de la terapia de combinación.

50 Se recogen muestras PK mínimas (pre-dosis) y pico (2-hora) en la semana 0 y semana 4 para evaluar las concentraciones plasmáticas de ambrisentano. Para sujetos con terapia concomitante con sildenafil, se recogen muestras mínimas (pre-dosis) y pico (1-hora) en la semana 0 y semana 4 para evaluar las concentraciones plasmáticas de sildenafil y N-desmetilsildenafil.

55 Los sujetos masculinos completan análisis de semen y de hormonas para evaluar los posibles efectos del ambrisentano sobre la fertilidad masculina.

El criterio primario de valoración de este estudio es el cambio desde el nivel inicial en 6MWD en la semana 24 para todos los sujetos.

60 Los criterios secundarios de valoración incluyen:

- 65 (a) empeoramiento clínico de la hipertensión pulmonar, como se define por el tiempo desde el inicio del tratamiento de ambrisentano hasta la primera aparición de muerte, trasplante de pulmón, hospitalización por hipertensión pulmonar, septostomía auricular, adición de tratamiento crónico con prostanoides, o suspensión del estudio debido a la adición de otros agentes terapéuticos clínicamente aprobados para hipertensión pulmonar;
- (b) cambio desde el nivel inicial en:

- (i) clase funcional de la OMS;
- (ii) cuestionario de salud SF-36®;
- (iii) BDI inmediatamente tras ejercicio; y/o
- (iv) BNP;

5 (c) estado del tratamiento con monoterapia, como se define por el tiempo desde el inicio del tratamiento de ambrisentano hasta la adición de sildenafil, iloprost, treprostinilo o epoprostenol al tratamiento con ambrisentano en curso;

10 (d) estado del tratamiento libre de fallo, como se define por el tiempo desde el inicio del tratamiento activo hasta la primera aparición de muerte, trasplante de pulmón o suspensión del estudio debido a la adición de otros agentes terapéuticos clínicamente aprobados para hipertensión pulmonar; y

(e) supervivencia a largo plazo, como se define por el tiempo desde el inicio del tratamiento con ambrisentano hasta la muerte.

15 La incidencia y gravedad de los acontecimientos adversos asociados al tratamiento con ambrisentano, que incluyen elevaciones en AST y ALT > 3 x ULN, se evalúan para todos sujetos, además de para subgrupos de etiología clave, y tratamiento concomitante con sildenafil o prostanoides.

20 Las palabras “comprenden”, “comprende” y “que comprende” deben interpretarse inclusivamente en vez de exclusivamente.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende ambrisentano para su uso en el tratamiento de una afección de hipertensión pulmonar en un sujeto administrando una cantidad terapéuticamente eficaz de la misma al sujeto, en donde, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a 2 años, y en donde el ambrisentano se administra en terapia de combinación con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (PDE5) seleccionado de sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que, tras la administración al sujeto, el sujeto experimenta al menos uno de
- (a) ajuste de uno o más parámetros hemodinámicos indicativos de mejora de la afección de hipertensión pulmonar hacia un nivel más normal en comparación con el nivel inicial;
 - (b) aumento de la capacidad de ejercicio en comparación con el nivel inicial;
 - (c) reducción del índice de disnea de Borg (BDI) en comparación con el nivel inicial;
 - (d) mejora de uno o más parámetros de la calidad de vida en comparación con el nivel inicial; y/o
 - (e) movimiento a una menor clase funcional de la OMS.
3. La composición para el uso de cualquiera de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, en donde, tras la administración al sujeto, la tensión arterial pulmonar (TAP) media se reduce al menos 0,4 kPa (3 mm de Hg), preferentemente al menos 0,67 kPa (5 mm de Hg), en comparación con el nivel inicial.
4. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde, tras la administración al sujeto, la capacidad de ejercicio aumenta medida mediante un aumento de al menos 10 m, preferentemente de al menos 20 m, en la distancia de marcha de 6 minutos (6MWD).
5. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde, tras la administración al sujeto, el BDI se reduce al menos 0,5 puntos del índice, preferentemente al menos 1 punto del índice, en comparación con el nivel inicial.
6. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde, en el nivel inicial, el tiempo desde el primer diagnóstico de la afección en el sujeto no es superior a 0,5 años.
7. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la afección de hipertensión pulmonar comprende hipertensión arterial pulmonar (HAP).
8. La composición para el uso de la reivindicación 7, en donde la HAP en el nivel inicial es de al menos de clase II de la OMS.
9. La composición para el uso de la reivindicación 8, en donde el sujeto en el nivel inicial tiene al menos una, preferentemente todas, de
- (a) TAP media de al menos 3,33 kPa (25 mm de Hg) en reposo o al menos 3,99 kPa (30 mm de Hg) mientras que se hace ejercicio,
 - (b) resistencia vascular pulmonar (RVP) de al menos 0,4 kPa (3 mm de Hg)/l/min, y/o
 - (c) presión de enclavamiento capilar pulmonar (PECP) o presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTVI) no superior a 2 kPa (15 mm de Hg).
10. La composición para el uso de la reivindicación 8, en donde el sujeto en el nivel inicial tiene TAP media en reposo de al menos aproximadamente 5,32 kPa (40 mm de Hg).
11. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el ambrisentano y el inhibidor de PDE5 se administran por vía oral una vez al día.
12. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el ambrisentano se administra en una cantidad de dosificación diaria de 1 mg a 25 mg, preferentemente de 2,5 mg a 10 mg.
13. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el ambrisentano y el inhibidor de PDE5 se administran durante un periodo de tratamiento de al menos un mes, preferentemente de al menos tres meses.
14. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la afección de hipertensión pulmonar se clasifica en los grupos 2-5 de la OMS.
15. La composición para el uso de la reivindicación 14, en donde la afección comprende enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda y/o enfermedad cardíaca valvular izquierda.

5 16. La composición para el uso de cualquiera de la reivindicación 14 o de la reivindicación 15, en donde la afección está asociada a una o más de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, respiración alterada durante el sueño, un trastorno de la hipoventilación alveolar, exposición crónica a alta altitud, una anomalía del desarrollo, obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales y/o distales, una embolia pulmonar no trombótica, sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis y/o compresión de vasos pulmonares.

17. La composición para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde la administración de ambrisentano empieza en el plazo de un mes, preferentemente en el plazo de una semana tras el diagnóstico.