

Evaluación del resultado compuesto del estudio REPLACE en el estudio PATENT y la asociación de resultados a largo plazo en pacientes tratados con riociguat

Gérald Simonneau¹, Marius M. Hoepfer², Hossain-Ardeschir Ghofrani³, Paul A. Corris⁴, Stephan Rosenkranz⁵, Ekkehard Grünig⁶, Jim White⁷, Vallerie V. McLaughlin⁸, David Langleden⁹, Christian Meier¹⁰, Dennis Busse¹¹, Frank Kleinjung¹², Raymond L. Benza¹³

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Laboratoire d'Excellence en Recherche sur le Médicament et Innovation Thérapeutique, and INSERM UMI1859, Le Kremlin-Bicêtre, France; ²Clinic for Respiratory Medicine, Hannover Medical School, Hannover, Germany, member of the German Center for Lung Research (DZL); ³University of Gießen and Marburg Lung Center (GIMLC), Gießen, Germany, member of the German Center for Lung Research (DZL); ⁴Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK; ⁵Department III of Internal Medicine, Cologne University Heart Center, Cologne, Germany; ⁶Center for Pulmonary Hypertension at Thoraxklinik Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁷Division of Pulmonary and Critical Care Medicine and the Mary M. Parker Center, University of Rochester Medical Center, Rochester, NY, USA; ⁸Center for Pulmonary Vascular Disease and Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Canada; ⁹Global Clinical Development, Bayer, Pittsburgh, PA, USA; ¹⁰Christus Concord GmbH & Co. KG, Essen, Germany; ¹¹Cardiovascular Institute, Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA, USA; ¹²Global Clinical Development, Bayer, Pittsburgh, PA, USA; ¹³University of Michigan Health System, Ann Arbor, MI, USA; ¹⁴Center for Pulmonary Vascular Disease and Lady Davis Institute, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Canada; ¹⁵Global Clinical Development, Bayer, Pittsburgh, PA, USA

Este artículo ha sido presentado originalmente en el ATATS Colombiano 2016, y será presentado en el Congreso Nacional de Neumología por el Dr. Jorge Quiñones, con permiso especial otorgado por el Autor Principal del estudio, el Dr. Gérald Simonneau.

Contexto

- El estudio en curso Fase III de REPLACE evaluará la eficacia del cambio a riociguat en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) y una respuesta insuficiente al tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) en comparación con los pacientes que permanecen en la línea de base con PDE5.
- El desenlace primario de REPLACE es un resultado compuesto de mejoría clínica que aún debe validarse en pacientes con HAP.
- El estudio Fase III PATENT-1 y su extensión a largo plazo PATENT-2 investigarán la eficacia y seguridad de riociguat en pacientes con HAP que no responden al tratamiento previo o fueron tratados previamente con antagonistas de los receptores de la endotelina o tratamiento no prescrito.

Objetivo

- El objetivo de este análisis fue evaluar si el resultado compuesto de REPLACE podría diferenciarse entre los pacientes que recibieron riociguat o placebo, incluyendo subgrupos de pacientes no tratados previamente o fueron tratados previamente con antagonistas de los receptores de la endotelina o tratamiento no prescrito.

Metodos

- En este análisis post hoc, el desenlace compuesto de REPLACE se aplicó a los pacientes que participaron en PATENT-1 y PATENT-2.
- En PATENT-1, los pacientes recibieron placebo o riociguat hasta 2.5 mg tres veces al día. El resultado primario fue el cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (FMM6) a la Semana 12 versus placebo (Figura 1).
- En PATENT-2, los pacientes previamente tratados con placebo o riociguat recibieron riociguat hasta 2.5 mg tres veces al día, los desenlaces primarios fueron seguridad y tolerabilidad.
- El desenlace primario de REPLACE es un resultado compuesto de mejoría clínica en pacientes que completaron el estudio sin empeoramiento clínico inusual, hospitalización por empeoramiento de la HAP, o progresión de la enfermedad. Menor clínica se definió por la presencia de al menos dos de las siguientes características al final del período del estudio:

- Mejoría en la FMM6 $\geq 10\%$ o $\geq 30m$
- Clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) III
- Disminución del NT-proBNP (número reducido por centímetro cúbico) $\geq 30\%$

- Para los análisis presentados, la definición de empeoramiento clínico en PATENT-1 tuvo en cuenta: aumento de tos/nocturno, espasmos/taquicardia, síncope, ingreso al hospital debido al empeoramiento de la HAP (o tiempo de prescripción paroxismica), uso de un nuevo tratamiento específico para la HAP o modificación del tratamiento con parámetros sostenidos (aumento en la dosis o frecuencia de la terapia con prostanoles, oxígeno suplementario con prescripción intravenosa), disminución persistente en la FMM6 de más del 10% desde el inicio, y el empeoramiento persistente de la CF-6MS. Cualquier paciente que haya experimentado un empeoramiento clínico en PATENT-1 se clasificó como paciente que no alcanzó el resultado de REPLACE.
- La capacidad del resultado de REPLACE para diferenciar entre los brazos de tratamiento se evaluó usando el test de Fisher.
- La asociación entre el resultado compuesto de REPLACE y los resultados a largo plazo se midieron mediante el análisis de Kaplan-Meier y los análisis de riesgo proporcional de Cox.
- Para tener en cuenta los riesgos potenciales debidos a las diferencias en la línea de base, se aplicó un modelo de puntuación de propensión utilizando la edad, el género, la raza, si se trataba o no, el peso, la estatura, PAMM, NT-proBNP, el tratamiento previo y el consumo de alcohol, así como el tratamiento asignado y sus características. El método de superposición de pesos se utilizó para el ajuste de la puntuación de propensión.
- Análisis de resultados a largo plazo incluyeron solo pacientes en el brazo de dosis máxima de 2.5 mg de PATENT-1 que participaron en PATENT-2.
- Como el desenlace compuesto de REPLACE fue diseñado para pacientes en CF III de la OMS, solo se incluyeron pacientes que estaban en CF III de la OMS en la línea de base de PATENT-1.



Como la ausencia del empeoramiento clínico es un componente del resultado de REPLACE, el empeoramiento clínico en PATENT-1 se incluyó en los análisis de supervivencia y empeoramiento clínico en PATENT-2, para evitar sesgos a favor de los respondedores.

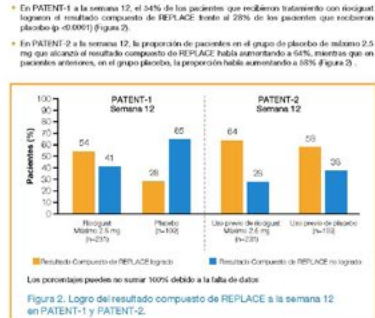
Las dadas se basan en los casos observados, no se hicieron imputaciones.

Resultados

- El análisis incluyó 340 pacientes que completaron PATENT-1 e ingresaron a PATENT-2, abarcando 109 pacientes que recibieron placebo y 231 que recibieron 2.5 mg de riociguat como dosis máxima.

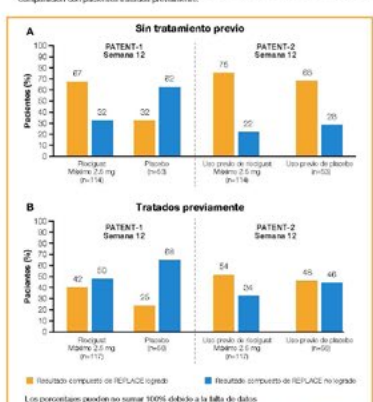
Logro del desenlace compuesto de REPLACE

- En PATENT-1 a la semana 12, el 34% de los pacientes que recibieron tratamiento con riociguat lograron el resultado compuesto de REPLACE frente al 20% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0.0001$) (Figura 2).
- En PATENT-2 a la semana 12, la proporción de pacientes en el grupo de placebo de rioxigat 2.5 mg que alcanzó el resultado compuesto de REPLACE había aumentado a 45%, mientras que en los pacientes en rioxigat, la proporción había aumentado a 55% (Figura 2).



Los porcentajes pueden no sumar 100% debido a la falta de datos.

Se observaron resultados similares si los pacientes no recibieron tratamiento previo ($p = 0.0001$) (Figura 3A) o si recibieron tratamiento previo ($p = 0.0376$) (Figura 3B), aunque más pacientes que no recibieron tratamiento previo lograron el resultado compuesto de REPLACE en comparación con pacientes tratados previamente.



Los porcentajes pueden no sumar 100% debido a la falta de datos.

Figura 4. Odds Ratio para el resultado compuesto de REPLACE a la semana 12 en PATENT-1.

	Odds Ratio	95% CI	LC	UC	Valor p
Total	3.01	1.78	5.15	<0.0001	
Clase funcional III de la OMS en la línea de base	6.50	2.50	21.4	<0.0001	
Sin tratamiento previo	4.40	1.91	9.50	<0.0001	
Tratados previamente	2.26	1.04	5.02	0.0076	

*Haber pasado en la prueba muestra de Fisher. Odds Ratio >1 indica una mayor probabilidad de que el resultado compuesto de REPLACE se alcance en el grupo de rioxigat que en el grupo placebo. LC, límite inferior de confianza; UC, límite superior de confianza a 95%.

Asociación del logro en el desenlace compuesto de REPLACE con resultados a largo plazo

Los análisis de riesgo proporcional de Cox con puntajes de propensión y los análisis de Kaplan-Meier mostraron que el logro del desenlace compuesto de REPLACE se asoció con una mejor supervivencia y una supervivencia sin empeoramiento clínico en pacientes que no recibían en CF III de la OMS en la línea de base, no se esperaba una significancia estadística debido al pequeño número de pacientes y la baja tasa de eventos (Tabla 1, Figura 5).

Tabla 1. Riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia y la supervivencia sin empeoramiento clínico al alcanzar el criterio de valoración compuesto de REPLACE (alcanzando el empeoramiento clínico) en pacientes en CF III de la OMS después de 12 semanas en PATENT-1.

Supervivencia				
Comparación	Hazard ratio	Menor 95% IC	Mayor 95% IC	
Si vs No	0.5150	0.2218	1.1058	
Ajuste del puntaje de propensión utilizando las características básicas.				
Si vs No	0.5514	0.1351	2.2514	
Supervivencia sin empeoramiento clínico.				
Comparación	Hazard ratio	Menor 95% IC	Mayor 95% IC	
Si vs No	0.7980	0.4501	1.4148	
Ajuste del puntaje de propensión utilizando las características básicas.				
Si vs No	0.8081	0.3159	2.0571	

Se aplicó un modelo de puntuación de propensión utilizando edad, género, raza, si se trataba o no, peso, altura, prueba de marcha de los 6 minutos, presión arterial, uso de oxígeno suplementario, tratamiento previo y uso de alcohol, así como el tratamiento asignado y sus características. IC, intervalo de confianza; CF, OMS, clase funcional de la Organización Mundial de la Salud. Datos de pacientes del brazo de dosis máxima 2.5 mg en PATENT-1 que participaron en PATENT-2.

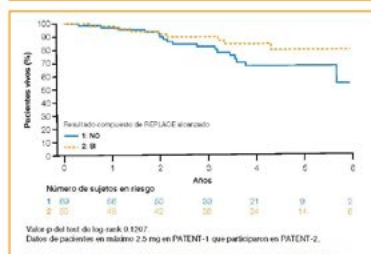


Figura 5. Supervivencia por el logro del desenlace compuesto de REPLACE (alcanzando empeoramiento clínico) en pacientes en CF III de la OMS a la semana 12 en PATENT-1.

Resumen y conclusiones

- El desenlace compuesto de REPLACE mostró buena discriminación entre pacientes tratados con rioxigat y placebo a la semana 12 en PATENT-1 sin tratamiento previo, así como en pacientes tratados previamente con medicamentos para la HAP (aproximadamente el doble de respondedores en tratamiento con rioxigat).
- A la semana 12 en PATENT-2, el porcentaje de pacientes que lograron el desenlace compuesto de REPLACE había aumentado aún más en aquellos pacientes con uso previo de rioxigat y placebo.
- El logro del desenlace compuesto de REPLACE al recibir rioxigat se asoció con una mejor supervivencia y una supervivencia libre de empeoramiento clínico en PATENT-2 con una reducción estimada del 45% en el riesgo de muerte, y una reducción del 20% en el riesgo de experimentar un evento de empeoramiento clínico. Es necesaria una evaluación adicional con resultados a largo plazo.
- Estos datos sugieren que el uso del desenlace compuesto de REPLACE en pacientes con HAP es una evaluación viable de la respuesta al tratamiento.

Reconocimientos

Los estudios PATENT fueron patrocinados por Bayer AG. REPLACE es patrocinado por Bayer AG y MSD Sharp & Dohme GmbH. La asistencia editorial fue provista por Adispro Communications Ltd, soportada por Bayer AG.

- Gérald Simonneau informa sobre subsidios, honorarios personales y apoyo no financiero soportados por Actelion Pharmaceuticals, Bayer AG, Merck y GSK.
- Raymond L. Benza reporta subsidios de Bayer AG, Actelion, EIGER, United Therapeutics y Gilead pagados a su institución y honorarios de Gilead, Bayer AG y Actelion.

Referencias

- Hoepfer MJ, et al. Eur Respir J 2017;50:PA2417.
- Ghofrani HA, et al. N Engl J Med 2013;25:369-330-40.
- Ghofrani HA, et al. Lancet Respir Med 2016;4:361-71.
- Li F, et al. J Am Stat Assoc 2018;113:390-400.