

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 994 089**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.11.2020 PCT/EP2020/083593**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.06.2021 WO21105331**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.11.2020 E 20820054 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024 EP 4065119**

54 Título: **Terapia inicial de combinación triple con macitentan, tadalafil y selexipag para tratar la hipertensión arterial pulmonar**

30 Prioridad:

29.11.2019 US 201962941910 P
12.05.2020 US 202063023452 P
09.09.2020 US 202063076149 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2025

73 Titular/es:

ACTELION PHARMACEUTICALS LTD (100.00%)
Gewerbestrasse 16
4123 Allschwil, CH

72 Inventor/es:

MARESTA, ALESSANDRO y
PERCHENET, LOÏC

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 994 089 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

Terapia inicial de combinación triple con macitentan, tadalafil y selexipag para tratar la hipertensión arterial pulmonar

5 **Campo técnico**

La descripción se refiere a una terapia de combinación inicial de macitentan, tadalafil y selexipag para usar en métodos para tratar la hipertensión arterial pulmonar (PAH, por sus siglas en inglés), incluidos los métodos para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con PAH. Los métodos comprenden administrar a un paciente que lo necesite una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.

Antecedentes

15 La hipertensión arterial pulmonar (PAH) es un trastorno crónico grave de la circulación pulmonar de diversas etiologías y patogénesis. Se caracteriza por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (PVR, por sus siglas en inglés) y de la presión arterial pulmonar (PAP), y una disminución del gasto cardíaco (CO, por sus siglas en inglés), lo que, en última instancia, conduce a la insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte. La compleja patogénesis de la PAH implica una disfunción en tres trayectorias clave: las trayectorias de la prostaciclina, la endotelina y el óxido nítrico.

20 La PAH se define hemodinámicamente como una presión arterial pulmonar media en reposo de ≥ 25 mmHg, con una presión en cuña arterial pulmonar normal (o presión diastólica final del ventrículo izquierdo) de ≤ 15 mmHg, y una PVR > 240 din.s/cm⁵ (o 3 unidades Wood). Se clasifica, además, clínicamente en 4 subgrupos, en base a la presentación clínica, la patología, la fisiopatología, el pronóstico y el enfoque terapéutico: 1) en ausencia de una causa demostrable (idiopática), 2) en un entorno familiar (hereditario), 3) como resultado del uso de ciertos fármacos y toxinas, y 4) asociada a una enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatía congénita, o esquistosomiasis.

30 Las directrices actuales de la ESC/ERS para el tratamiento de la PAH recomiendan una terapia de combinación doble inicial o una terapia de combinación secuencial en pacientes con una respuesta clínica inadecuada a la monoterapia inicial. En pacientes de alto riesgo, se recomienda una terapia de combinación inicial que incluya epoprostenol intravenoso. Más recientemente, los procedimientos del 6º Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar proponen una terapia de combinación oral inicial con un antagonista del receptor de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5i, por sus siglas en inglés) en pacientes con un riesgo bajo o intermedio de mortalidad de un año, y una terapia de combinación inicial que incluye prostaciclina intravenosa en pacientes de alto riesgo.

40 La patente WO 2012/051559 se refiere a formulaciones que comprenden ambrisentan y tadalafil en métodos para tratar la hipertensión pulmonar mediante la administración de los mismos. La patente WO 2016/114993 se refiere a una terapia de combinación que comprende un compuesto que aumenta la señalización del BMPR2 y al menos un agente adicional para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Lajoie Annie-Christine y col.: “Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: recent accomplishments and future challenges”, PULMONARY CIRCULATION 2012, abril-jun, vol. 7, núm. 2, junio de 2012, páginas 312-325, es un artículo de revisión relacionado con la evolución de los tratamientos y el diseño de los ensayos clínicos en el campo de la PAH en las últimas décadas, con un enfoque especial en la terapia de combinación y su papel actual en el manejo de la PAH.

Resumen

50 En algunas realizaciones, la invención se refiere a una terapia de combinación inicial de macitentan, tadalafil y selexipag para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.

55 En algunas realizaciones, la invención se refiere al macitentan para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el macitentan es parte de una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag y, además, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.

60 En algunas realizaciones, la invención se refiere al tadalafil para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el tadalafil es parte de una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag y, además, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.

65 En algunas realizaciones, la invención se refiere al selexipag para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el selexipag es parte de una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag y, además, en donde macitentan y tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.

Breve descripción de las figuras

- 5 La Figura 1 es un esquema que muestra los períodos de estudio a nivel de sujeto.
- La Figura 2 es un esquema que muestra la duración planificada a nivel de estudio.
- 10 La Figura 3 es una representación de dispersión del cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26, en el conjunto de análisis de PVR (frente al valor de referencia): conjunto de análisis completo.
- 15 La Figura 4 es una representación de bosque de la relación ANCOVA:PVR de la semana 26, con respecto al valor de referencia por subgrupos. Conjunto de análisis: conjunto de análisis completo. En esta figura, la línea continua vertical hace referencia al efecto global del tratamiento. El tamaño del marcador para los subgrupos se basa en el número de sujetos por grupo. Los valores P reflejan las pruebas de interacción de tratamiento por subgrupo en el modelo principal extendido, incluidos los factores de estratificación y el valor de referencia como covariante, con el efecto de la variable subgrupo y su interacción con el tratamiento agregado. * = valor p de interacción; Sel = Selexipag; Plc = placebo.
- 20 La Figura 5 es una representación de dispersión del cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 en la 6MWD (frente al valor de referencia).
- 25 La Figura 6 es un gráfico lineal que muestra el tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento de progresión de la enfermedad hasta el EOMOP + 7 días. Conjunto de análisis: conjunto de análisis completo. En esta figura, los sujetos se censuran en el EOMOP + 7 días, o al final del estudio, lo que ocurra primero. El gráfico se corta cuando menos del 10 % de los sujetos estén en riesgo en ambos grupos de tratamiento. El valor p se basa en la prueba de rango logarítmico estratificado. Estimación del índice de riesgo obtenida de la regresión estratificada de Cox con el límite de confianza de Wald. El análisis se estratifica mediante la FC de la OMS al valor de referencia y la región geográfica.
- 30 La Figura 7 es un gráfico lineal que muestra el tiempo desde el primer evento de progresión de la enfermedad hasta la primera interrupción del tratamiento de cualquiera de los tres medicamentos del estudio, en el análisis del tratamiento. En esta figura, los sujetos fueron censurados en el EOMOP + 7 días, o en el momento de la interrupción del primer tratamiento con cualquiera de los tres medicamentos del estudio + 7 días o del EOS, lo que ocurra primero.
- 35 La Figura 8 es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la muerte por PAH o la hospitalización debido a un empeoramiento de la PAH hasta el EOMOP, conjunto completo de análisis.
- 40 La Figura 8A es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la muerte por PAH o la hospitalización debido a un empeoramiento de la PAH hasta el EOMOP + 7 días, conjunto de análisis completo. En esta figura, los sujetos fueron censurados con un mínimo del EOMOP + 7 días o del EOS, lo que ocurra primero. El gráfico se corta cuando menos del 10 % de los sujetos están en riesgo en ambos grupos de tratamiento. El valor p se basa en la prueba de rango logarítmico estratificado. Estimación del índice de riesgo obtenida de la regresión estratificada de Cox con los límites de confianza de Wald. El análisis se estratifica mediante la FC de la OMS al valor de referencia y la región geográfica.
- 45 La Figura 9 es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización (todas las causas) hasta el EOMOP, conjunto de análisis completo.
- 50 La Figura 9A es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización (todas las causas) hasta el EOMOP + 7 días, conjunto de análisis completo. En esta figura, los sujetos fueron censurados con un mínimo del EOMOP + 7 días o del EOS, lo que ocurra primero. El gráfico se corta cuando menos del 10 % de los sujetos estén en riesgo en ambos grupos de tratamiento. El valor p se basa en la prueba de rango logarítmico estratificado. Estimación del índice de riesgo obtenida de la regresión estratificada de Cox con los límites de confianza de Wald. El análisis se estratifica mediante la FC de la OMS al valor de referencia y la región geográfica.
- 55 La Figura 10 es un gráfico lineal del tiempo desde la aleatorización hasta la muerte (todas las causas), hasta el EOMOP + 7 días, para el conjunto de análisis completo.
- La Figura 11 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mediana de PVR al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan una $PVR < 888 \text{ din.s/cm}^5$.
- 60 La Figura 12 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mediana de PVR al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan una $PVR \geq 888 \text{ din.s/cm}^5$.
- 65 La Figura 13 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mPAP al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan una $mPAP < 52 \text{ mmHg}$.

La Figura 14 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mPAP al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan una mPAP \geq 52 mmHg.

5 La Figura 15 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mediana de mRAP al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan un mRAP $<$ 8 mmHg.

La Figura 16 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mediana de mRAP, para pacientes hasta el EOMOP + 7 días, que tengan una mRAP \geq 8 mmHg.

10 La Figura 17 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según el CI al valor de referencia, para pacientes hasta el EOMOP + 7 días, que tengan un CI \geq 2,1 l/min/m².

La Figura 18 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad por CI al valor de referencia, para pacientes hasta el EOMOP + 7 días, que tengan un CI $<$ 2,1 l/min/m².

15 La Figura 19 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mediana de NT-proBNP al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan un NT-proBNP $<$ 1360 ng/l.

20 La Figura 20 es un gráfico lineal del tiempo hasta la progresión de la enfermedad según la mediana de NT-proBNP al valor de referencia, hasta el EOMOP + 7 días, para pacientes que tengan un NT-proBNP \geq 1360 ng/l.

25 La Figura 21 es un esquema del diseño del estudio que muestra la disposición del paciente hasta el EOS. *Cuatro pacientes no iniciaron el tratamiento con selexipag y fueron asignados al grupo inicial de terapia doble para el análisis de seguridad; **Un paciente no recibió ningún tratamiento y fue excluido del conjunto de análisis de seguridad; †120 pacientes recibieron placebo.

30 La Figura 22 es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la progresión de la enfermedad hasta el EOS. Los sujetos se censuran en el EOS. El gráfico se corta cuando menos del 10 % de los sujetos estén en riesgo en ambos grupos de tratamiento. El valor p se basa en la prueba de rango logarítmico estratificado. Estimación del índice de riesgo obtenida de la regresión estratificada de Cox, con el FC de la OMS al valor de referencia y la región geográfica. Terapia triple (N = 123), terapia doble (N = 124).

35 La Figura 23 es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la muerte hasta el EOMOP. Los sujetos se censuran en el EOMOP o al final del estudio, lo que ocurra primero. El gráfico se corta cuando menos del 10 % de los sujetos estén en riesgo en ambos grupos de tratamiento. El valor p se basa en la prueba de rango logarítmico estratificado. La estimación del índice de riesgo obtenida de la regresión estratificada de Cox con el análisis del límite de confianza de Wald, se estratifica según la FC de la OMS en el valor de referencia y la región geográfica. Terapia triple (N = 123), terapia doble (N = 124).

40 La Figura 24 es un gráfico lineal que muestra el tiempo hasta la muerte hasta el EOMOP. Los temas se censuran en el EOS. El gráfico se corta cuando menos del 10 % de los sujetos estén en riesgo en ambos grupos de tratamiento. El valor p se basa en la prueba de rango logarítmico estratificado. La estimación del índice de riesgo obtenida de la regresión estratificada de Cox con el análisis del límite de confianza de Wald, se estratifica según la FC de la OMS en el valor de referencia y la región geográfica. Terapia triple (N = 123), terapia doble (N = 124).

45 La Figura 25 es un gráfico de barras que muestra los eventos de progresión de la enfermedad (TODOS, los primeros y los posteriores) hasta el EOMOP + 7 días.

50 La Figura 26 es un gráfico de barras que muestra los eventos de progresión de la enfermedad (TODOS, los primeros y los posteriores) hasta el EOS.

Descripción detallada de las realizaciones ilustrativas

55 En la presente descripción, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen la referencia plural, y la referencia a un valor numérico particular incluye al menos ese valor particular, salvo que el contexto indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, una referencia a “un material” es una referencia a al menos uno de tales materiales y equivalentes de los mismos conocidos por los expertos en la técnica, etc.

60 Cuando un valor se expresa como una aproximación, mediante el uso del descriptor “aproximadamente” o “sustancialmente”, se entenderá que el valor particular forma otra realización. En general, el uso del término “aproximadamente” o “sustancialmente” indica aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades deseadas que se buscan obtener con la materia objeto descrita, y debe interpretarse en el contexto específico en el que se usa, basado en su función. El experto en la técnica podrá interpretar esto como una cuestión de rutina. En algunas realizaciones, el número de cifras significativas utilizadas por un valor particular puede ser un método no limitante para determinar la extensión de la palabra “aproximadamente” o “sustancialmente”. En otras realizaciones, las gradaciones utilizadas en una serie de valores pueden usarse para determinar el rango previsto disponible para el

término “aproximadamente” o “sustancialmente” para cada valor. Cuando están presentes, todos los rangos son inclusivos y combinables. Es decir, la referencia a los valores indicados en rangos incluye cada valor dentro de ese rango.

5 Cuando se presenta una lista, salvo que se indique lo contrario, debe entenderse que cada elemento individual de esa lista y cada combinación de esa lista deben interpretarse como una realización separada. Por ejemplo, una lista de realizaciones presentada como “A, B, o C”, debe interpretarse en el sentido de que incluye las realizaciones “A”, “B”, “C”, “A o B”, “A o C”, “B o C”, o “A, B, o C.”

10 Debe apreciarse que ciertas características de la invención que son, para mayor claridad, descritas en la presente memoria en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse en combinación en una única realización. Es decir, salvo que sea obviamente incompatible o se excluya, cada realización individual se considera combinable con cualquier otra realización, y tal combinación se considera que es otra realización. A la inversa, varias características de la invención que son, por brevedad, descritas en el contexto de una única realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación. Se observa, además, que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta declaración pretende servir como base
15
20

Como se usan en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, los términos “que trata”, “tratamiento” y similares, incluirán el manejo y el cuidado de un paciente, con el fin de combatir una enfermedad, afección, o trastorno. Los términos “que trata” y “tratamiento”, también incluyen la administración de los compuestos o composiciones farmacéuticas, tal como se describen en la presente memoria, para (a) aliviar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno; (b) prevenir la aparición de uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección o trastorno; y/o (c) eliminar uno o más síntomas o complicaciones de la enfermedad, afección, o trastorno.
25

30 Los términos “sujeto” y “paciente”, se usan indistintamente en la presente memoria para referirse a un ser humano que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Preferiblemente, el paciente ha experimentado y/o mostrado al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno que va a tratarse y/o prevenirse.

35 El término “cantidad”, como se usa en la presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un ser humano, buscada por un investigador, médico u otro clínico, que incluye el alivio de uno o más de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se esté tratando.

40 El término “progresión de la enfermedad”, como se usa en la presente memoria, se clasifica según una serie de factores, como entenderá un experto en la técnica. En algunas realizaciones, una enfermedad ha progresado si se produce una muerte. En otras realizaciones, la enfermedad ha progresado si un paciente es hospitalizado por un empeoramiento de la PAH. En otras realizaciones, la enfermedad ha progresado si la PAH de un paciente ha empeorado y es necesario iniciar la administración de un agente para reducir el empeoramiento de la PAH, tal como una prostaciclina, un análogo de la prostaciclina, o un agonista del receptor de prostaciclina. En otras realizaciones, se considera que una enfermedad progresa si el paciente presenta un empeoramiento clínico.
45

El término “empeoramiento clínico”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a una disminución posterior al valor de referencia de la 6MWD por > 15 % con respecto a la 6MWD más alta obtenida al o después del valor de referencia, acompañada de la FC III o IV de la OMS (ambas afecciones se confirmaron en dos evaluaciones consecutivas posteriores al valor de referencia, separadas entre 1 y 21 días).
50

Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* en esta descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos de la presente descripción, para su uso en esos métodos.

55 Terapia de combinación triple inicial

Los métodos descritos en la presente memoria están dirigidos a reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH). Los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.
60

Como se describe en la presente memoria, la terapia de combinación triple inicial reduce el riesgo de progresión de la enfermedad del paciente, incluido, por ejemplo, el riesgo de hospitalización. En ciertas realizaciones, el riesgo se reduce en relación con una población de pacientes con PAH, tal como una población con sustancialmente el mismo nivel de progresión de la enfermedad que el paciente, que recibe una terapia de combinación doble inicial de un inhibidor de ERA y PDE-5, es decir, sin un agonista del receptor de IP. Tal análisis relativo se describe en el Ejemplo 1.
65

En algunas realizaciones, los métodos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad en al menos aproximadamente un 20 % en relación con una población de pacientes que recibe una terapia de combinación doble inicial. En otras realizaciones, los métodos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad entre aproximadamente un 20 y aproximadamente un 50 %, y más preferiblemente entre aproximadamente un 30 % y aproximadamente un 40 %, en relación con una terapia de combinación doble inicial. En otras realizaciones, los métodos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad en aproximadamente un 25 a aproximadamente un 45 %, de aproximadamente un 30 a aproximadamente un 45 %, de aproximadamente un 35 a aproximadamente un 50 %, o de aproximadamente un 40 a aproximadamente un 50 %, en relación con una terapia de combinación doble inicial. En otras realizaciones, los métodos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad en al menos aproximadamente un 30 %, incluido aproximadamente un 30 %, en relación con una terapia de combinación doble inicial. En aun otras realizaciones, los métodos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad en al menos aproximadamente un 40 %, incluido aproximadamente un 40 %, en relación con una terapia de combinación doble inicial. En aun otras realizaciones, los métodos reducen el riesgo de progresión de la enfermedad en al menos aproximadamente un 50 %, incluido aproximadamente un 50 %, en relación con una terapia de combinación doble inicial.

El término “terapia de combinación triple”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere al protocolo de tratamiento descrito en la presente memoria que usa los tres: un ERA, un inhibidor de PDE-5 y un agonista del receptor de IP (es decir, macitentan, tadalafil, y selexipag). Similarmente, el término “terapia de combinación doble” se refiere al protocolo y métodos de tratamiento en la técnica, que usan un ERA y un inhibidor de PDE-5, en ausencia de un agonista del receptor de IP.

El término “inicial”, cuando se hace referencia a la “terapia de combinación triple”, significa un tratamiento de combinación inicial de un ERA, un PDE-5 y un agonista del receptor de IP. Una terapia de combinación triple “inicial” (o una terapia de combinación doble “inicial”) comprende que los componentes se inicien en un corto período de tiempo entre sí y, posteriormente, se administren cada uno según lo prescrito por un médico u otro proveedor de atención médica. El ERA (macitentan) y el inhibidor de PDE-5 (tadalafil) se inician el día 1, y el agonista del receptor de IP (selexipag) se inicia el día 15 ± 3 días.

El término “inicial”, cuando se hace referencia a la “terapia de combinación triple”, está en contraste con una terapia secuencial donde se añaden uno o dos de los componentes en base a la respuesta clínica de un paciente a un tratamiento anterior, como una monoterapia o una terapia de combinación doble. Por ejemplo, una terapia de combinación triple inicial de un ERA, PDE-5 y un agonista del receptor de IP, comprende un régimen de tratamiento inicial que incluye los tres componentes, a diferencia de una terapia de combinación triple secuencial en donde una terapia de combinación doble inicial de un inhibidor de ERA y PDE-5 se complementa con un agonista del receptor de IP, después de evaluar que un paciente tenga una respuesta clínica inadecuada a la terapia de combinación doble inicial de un inhibidor de ERA y PDE-5. La terapia de combinación triple inicial también podría administrarse independientemente de la respuesta clínica de un paciente a una monoterapia de uno de los componentes, tal como un inhibidor de ERA o PDE-5. Del mismo modo, una terapia de combinación doble inicial comprende un tratamiento inicial de dos de los componentes, típicamente un inhibidor de ERA y PDE-5, a diferencia de una terapia secuencial donde se añada uno de los componentes en base a la respuesta clínica del paciente a una monoterapia inicial previa con uno de los otros componentes.

Tal como se usan en la presente memoria y en la técnica, los términos “hipertensión arterial pulmonar” y “PAH”, son intercambiables y definen una afección donde el paciente tiene presión arterial alta en los pulmones. La PAH se produce cuando las arterias muy pequeñas de los pulmones se estrechan en diámetro, lo que aumenta la resistencia al flujo sanguíneo a través de los pulmones. En algunas realizaciones, se desconoce la causa subyacente del estrechamiento, es decir, la hipertensión pulmonar idiopática. La PAH también se clasifica en subgrupos que incluyen (i) la PAH familiar o hereditaria, (ii) la PAH causada por fármacos o toxinas, (iii) la PAH asociada a otras afecciones, tales como las enfermedades del tejido conectivo (esclerodermia o lupus), los problemas cardíacos congénitos, la presión arterial alta en el hígado, el VIH, las infecciones (esquistosomiasis), y la anemia de células falciformes, (iv) la PAH causada por afecciones sanguíneas poco frecuentes (p. ej., hemangiomas capilar pulmonar), o (v) PAH en bebés (hipertensión pulmonar persistente del recién nacido). La gravedad de la PAH en un paciente generalmente se evalúa mediante un sistema de clasificación, es decir, el sistema de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Véase la Tabla A.

Tabla A: Sistema de clasificación de la OMS para pacientes con PAH

Clase	Síntomas del paciente
I	• Sin limitaciones en la actividad física.
	• La actividad física normal no causa disnea excesiva por fatiga, dolor en el pecho, ni presíncope.
II	• Ligera limitación de la actividad física.
	• Cómodo en reposo.

	<ul style="list-style-type: none"> • La actividad física habitual provoca disnea excesiva o fatiga, dolor en el pecho, ni presíncope.
5	III <ul style="list-style-type: none"> • Limitación marcada de la actividad física. • Cómodo en reposo.
	<ul style="list-style-type: none"> • Una actividad menor que la normal provoca disnea excesiva o fatiga, dolor en el pecho, ni presíncope.
	IV <ul style="list-style-type: none"> • Incapacidad para realizar cualquier actividad física sin síntomas. • Signos manifiestos de insuficiencia cardíaca derecha. • Pueden presentarse disnea y/o fatiga en reposo. • Las molestias aumentan con cualquier actividad física.

15 En general, una clase de PAH más alta indica un estado de enfermedad más grave y/o una mayor urgencia para que un paciente reciba un diagnóstico preciso, y comience la terapia con PAH. Por lo tanto, los métodos reducen el riesgo de que un paciente pase de una clase inferior de PAH de la OMS, a una clase más alta de PAH de la OMS. En algunas realizaciones, los métodos reducen el riesgo de que un paciente con PAH pase de una clase I de la OMS a una clase II de la OMS, de la clase I de la OMS a una clase III de la OMS, de la clase I de la OMS a una clase IV de la OMS, de la clase II de la OMS a una clase III de la OMS, de la clase II de la OMS a una clase IV de la OMS.

20 Los métodos también, o, además, pueden reducir la progresión de la PAH, al prevenir o limitar la hospitalización relacionada con la PAH, el empeoramiento clínico de la PAH, el inicio de un fármaco para reducir el empeoramiento de la PAH, o la muerte. En algunas realizaciones, los métodos reducen el riesgo de hospitalización del paciente, p. ej., de empeoramiento de la PAH. En otras realizaciones, los métodos reducen el riesgo de empeoramiento clínico de la PAH. En realizaciones adicionales, los métodos reducen el riesgo de muerte del paciente. En otras realizaciones, los métodos evitan tener que iniciar la administración de un agente para reducir el empeoramiento de la PAH, tal como una prostaciclina, un análogo de la prostaciclina, o un agonista del receptor de prostaciclina. Por ejemplo, la Tabla 13, de la sección ilustrativa de la presente memoria, incluye una evaluación de ciertos eventos de progresión de la enfermedad.

25 En ciertas realizaciones, el paciente no ha recibido tratamiento previo para la PAH, sin embargo, los pacientes que anteriormente o actualmente siguen un régimen de tratamiento para la PAH, también pueden beneficiarse de los métodos descritos en la presente memoria. El término “sin tratamiento previo”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un paciente que no ha recibido tratamiento para la PAH antes de iniciar el tratamiento según los métodos descritos en la presente memoria. En algunas realizaciones, el paciente no ha tomado un antagonista del receptor de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento según los métodos descritos en la presente memoria. En otra realización, el paciente no ha tomado un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5, por sus siglas en inglés) antes de iniciar el tratamiento según los métodos descritos en la presente memoria. En otras realizaciones, el paciente no ha tomado un agonista del receptor de prostaciclina (agonista del receptor de IP) antes de iniciar el tratamiento según los métodos descritos en la presente memoria. En aun otras realizaciones, el paciente no ha tomado un antagonista del receptor de endotelina (ERA), un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) ni un agonista del receptor de prostaciclina (agonista del receptor de IP), antes de iniciar el tratamiento según los métodos descritos en la presente memoria.

30 En otras realizaciones, al paciente también, o además de no haber recibido tratamiento previo, se le ha diagnosticado recientemente PAH. Por ejemplo, un diagnóstico inicial de PAH del paciente se realiza dentro de aproximadamente seis meses después del inicio de la terapia de combinación triple inicial. En algunas realizaciones, el diagnóstico inicial de PAH se realiza dentro de aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2, o aproximadamente 1 mes del inicio de la terapia de combinación triple inicial.

35 Los métodos descritos en la presente memoria también son efectivos para normalizar y/o mejorar una o más de las siguientes: la hipertensión arterial pulmonar media (mPAP, por sus siglas en inglés), la presión en cuña arterial pulmonar (PAWP, por sus siglas en inglés), y la resistencia vascular pulmonar (PVR, por sus siglas en inglés). En algunas realizaciones, los métodos son eficaces para reducir los niveles anormalmente elevados de uno o más de una mPAP, o PVR. Por lo tanto, la mPAP y/o la PVR pueden elevarse en el momento de comenzar la terapia, y disminuirse usando los métodos de terapia de combinación triple inicial descritos en la presente memoria.

40 Al inicio de la combinación triple inicial de los mismos, el paciente puede tener una mPAP mayor que o igual a aproximadamente 25 mmHg en reposo. Típicamente, la terapia de combinación triple inicial puede reducir los niveles de mPAP en el paciente. En algunas realizaciones, los métodos dan como resultado una reducción de los niveles de mPAP en aproximadamente 5 mmHg, aproximadamente 10 mmHg, aproximadamente 15 mmHg, o aproximadamente 20 mmHg.

65

El paciente también puede tener una PAWP media inferior que o igual a aproximadamente 15 mmHg, al inicio de la terapia de combinación triple inicial. En algunas realizaciones, los pacientes pueden tener una presión media en cuña arterial pulmonar inferior a aproximadamente 15, aproximadamente 14, aproximadamente 13, aproximadamente 12, aproximadamente 11, aproximadamente 10, aproximadamente 9, aproximadamente 8, aproximadamente 7, aproximadamente 6, aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2, o aproximadamente 1 mmHg, al inicio de la terapia de combinación triple inicial.

El paciente también puede tener una PVR mayor que o igual a aproximadamente 240 din.s/cm⁵, al inicio de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, el paciente tiene una PVR mayor que o igual a aproximadamente 480 din s/cm⁵, al inicio de la terapia de combinación triple inicial. Los métodos dan como resultado una reducción de la PVR del paciente.

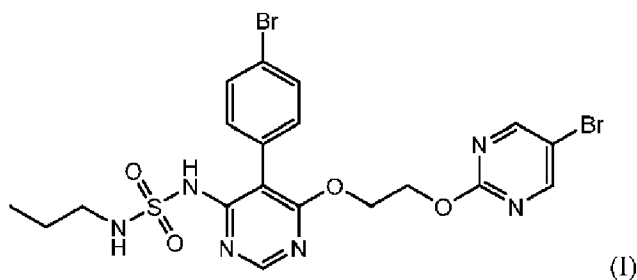
También se contempla que el paciente tenga una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD, por sus siglas en inglés) mayor que o igual a aproximadamente 50 metros, al inicio de la terapia de combinación triple inicial. Por ejemplo, típicamente la 6MWD de un paciente recién diagnosticado oscila entre aproximadamente 150 y 500 metros. Sin embargo, en otras realizaciones, el paciente tiene una 6 MWD inferior a 50 metros, al inicio de la terapia inicial. La terapia de combinación triple inicial descrita en la presente memoria es eficaz para aumentar los niveles de 6MWD.

El antagonista del receptor de endotelina

Los métodos descritos en la presente memoria incluyen administrar una cantidad del ERA. El “antagonista del receptor de endotelina” o “ERA” puede ser seleccionado por un médico u otro proveedor de atención médica. El ERA es macitentan.

En algunas realizaciones, la cantidad del ERA es inferior a aproximadamente 15 mg. En otras realizaciones, la cantidad del ERA es aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 12 mg, aproximadamente 13 mg, aproximadamente 14 mg, o aproximadamente 15 mg. En otras realizaciones, la cantidad del ERA es de aproximadamente 1 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 mg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 mg. En aun otras realizaciones, la cantidad del ERA es de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 mg. En aun otras realizaciones, la cantidad del ERA es aproximadamente 10 mg. La cantidad del ERA puede ser la misma durante todo el método de tratamiento, o puede alterarse. En algunas realizaciones, la cantidad del ERA se aumenta. En otras realizaciones, la cantidad del ERA se disminuye. Es preferible que, el paciente tome el ERA a la misma hora durante el día. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el ERA se toma por la mañana. En otras realizaciones, el ERA se toma por la noche. La cantidad del ERA puede tomarse como una dosis única, o dividirse en dos o más dosis, según lo determine un médico u otro proveedor de atención médica. Preferiblemente, el ERA se toma como una dosis única.

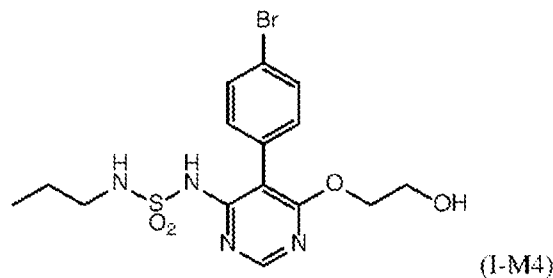
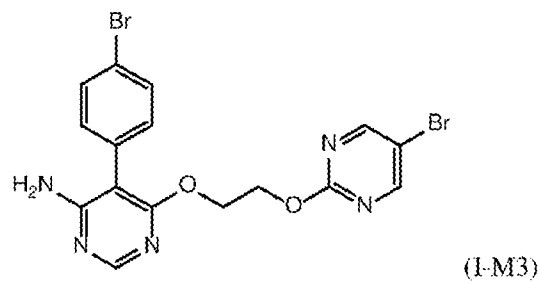
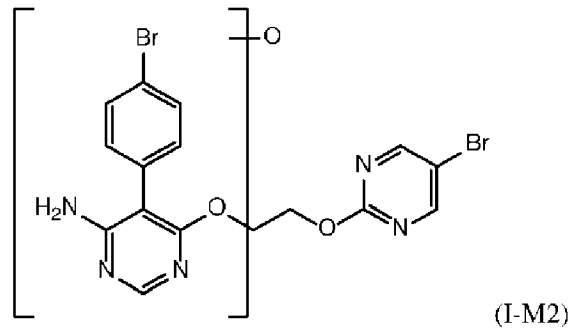
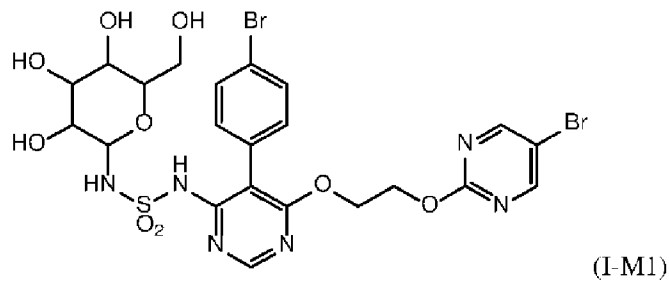
Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término “macitentan” se refiere a la N-[5-(4-bromofenil)-6-[2-[(5-bromo-2-pirimidinil)oxi]etoxi]-4-pirimidinil]-N'-propilsulfamida de fórmula (I).

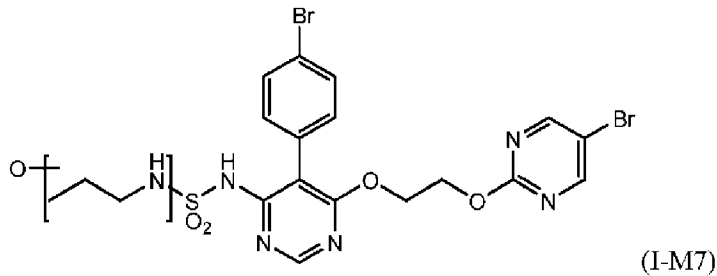
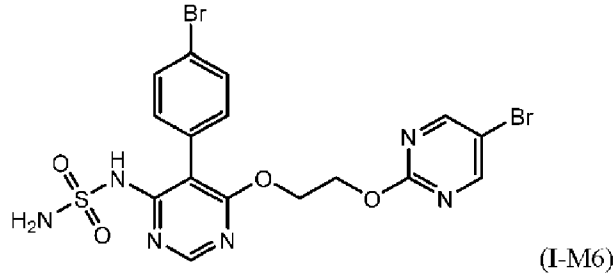
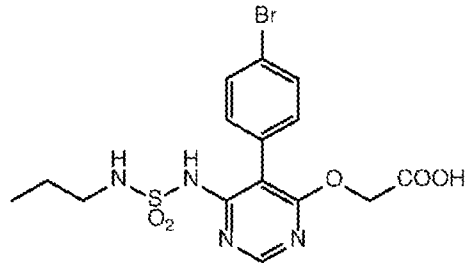


En otras realizaciones, el macitentan se refiere a los estereoisómeros del macitentan, tales como enantiómeros y diaestereómeros, como formas puras o sustancialmente puras. El macitentan también se refiere a mezclas racémicas de los mismos. Como se usa en la presente memoria, “macitentan” también se refiere a formas amorfas o cristalinas de macitentan. En algunas realizaciones, el macitentan es una forma cristalina. En otras realizaciones, el macitentan es una forma amorfa. Los expertos en la técnica pueden determinar la cristalinidad usando una o más técnicas, tales como, p. ej., difracción de rayos X de monocristal, difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, punto de fusión, entre otras. El “macitentan”, tal como se usa en la presente memoria, incluye formas anhidras o hidratos de las mismas. En ciertas realizaciones, el macitentan está en una forma anhidra. En otras realizaciones, el macitentan es un hidrato del mismo. “Macitentan”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere, además, a los solvatos del mismo. Tales solvatos incluyen una molécula de un disolvente, unida a través de fuerzas intermoleculares o enlaces químicos, a una o más ubicaciones de la molécula de macitentan. Tal como se usa en la presente memoria, “macitentan” también puede referirse a los polimorfos del mismo. Tales polimorfos de macitentan incluyen formas

crystalinas de la molécula, que tienen variaciones en la estructura reticular cristalina de cada polimorfo. El término "macitentan" también puede incluir sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente. La expresión sales farmacéuticamente aceptables abarca sales con ácidos inorgánicos o ácidos orgánicos como ácidos hidrohlogénicos, p. ej., ácido clorhídrico o bromhídrico; ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido metilsulfónico, ácido p-toluolsulfónico y similares, o, en caso de que el compuesto de fórmula I sea de naturaleza ácida, con una base inorgánica, como una base alcalina o alcalinotérrica, p. ej., hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio y similares. El macitentan se comercializa como entienden los expertos en la técnica. Por ejemplo, el macitentan está disponible como OPSUMIT®. El macitentan es un antagonista del receptor de endotelina, y puede prepararse según el proceso como se describe en la patente n.º US-7.094.781.

(No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas) También se describe la administración de metabolitos del macitentan, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Es preferible que, el metabolito del macitentan sea un compuesto metabólicamente activo. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el metabolito del macitentan es de fórmula I-M1 a I-M7. En algunas realizaciones, el metabolito de macitentan es de fórmula I-M6; El I-M6 también se conoce con el nombre clave ACT-132577 y el nombre no de propiedad intelectual internacional aprocitentan.





35 Agonista del receptor de prostaciclina

Los métodos descritos en la presente memoria también incluyen la administración de un agonista del receptor de prostaciclina (agonista del receptor de IP). Un experto en la técnica podría seleccionar un agonista del receptor de IP. El agonista del receptor de IP es el selexipag, ácido 4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi] acético (MRE-269). La descripción en la presente memoria relativa al agonista del receptor de IP, también se aplica a un análogo de prostaciclina (o prostanoides).

El tratamiento con el agonista del receptor de IP en la combinación triple inicial comienza después del tratamiento inicial con el inhibidor de PDE-5, y se inicia el ERA. La dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra al paciente aproximadamente 15 ± 3 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En algunas realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra de aproximadamente 12 a aproximadamente 18, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17, de aproximadamente 14 a aproximadamente 16, de aproximadamente 13 a aproximadamente 18, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17, de aproximadamente 13 a aproximadamente 16, de aproximadamente 13 a aproximadamente 15, de aproximadamente 14 a aproximadamente 18, de aproximadamente 14 a aproximadamente 17, de aproximadamente 14 a aproximadamente 16, de aproximadamente 15 a aproximadamente 18, de aproximadamente 15 a aproximadamente 17, de aproximadamente 16 a aproximadamente 18, de aproximadamente 16 a aproximadamente 17, o de aproximadamente 17 a aproximadamente 18, días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 12 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 13 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 14 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En aun otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 15 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 16 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 17 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En aun otras realizaciones, la dosis inicial del agonista del receptor de IP se administra aproximadamente 18 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial.

La cantidad del agonista del receptor de IP puede ser seleccionada por un médico u otro proveedor de atención médica en base a factores tales como la gravedad de la enfermedad, las características físicas del paciente, entre otros. En

5 algunas realizaciones, la cantidad del agonista del receptor de IP es al menos de aproximadamente 10 µg. En algunas realizaciones, la cantidad del agonista del receptor de IP es al menos aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 800, aproximadamente 900, aproximadamente 1000, aproximadamente 1100, aproximadamente 1200, aproximadamente 1300, aproximadamente 1400, aproximadamente 1500, aproximadamente 1600, aproximadamente 1700, aproximadamente 1800, aproximadamente 1900, aproximadamente 2000, aproximadamente 2100, aproximadamente 2200, aproximadamente 2300, aproximadamente 2400, aproximadamente 2500, aproximadamente 2600, aproximadamente 2700, aproximadamente 2800, aproximadamente 2900, aproximadamente 3000, aproximadamente 3100, aproximadamente 3200, aproximadamente 3300, aproximadamente 3400, o aproximadamente 3500 µg.

15 La dosis diaria del agonista del receptor de IP puede administrarse una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día, preferiblemente dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis se administra dos veces al día. En otras realizaciones, la dosis se administra una vez antes del mediodía y una vez después del mediodía. En otras realizaciones, la dosis diaria se administra una vez al día.

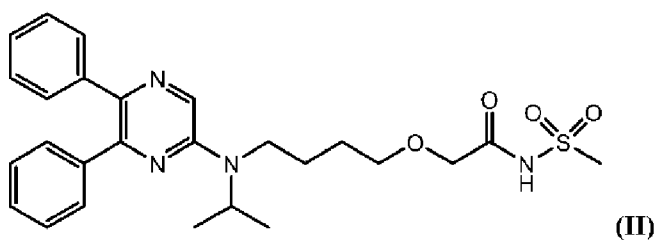
20 Es preferible que la dosis del agonista del receptor de IP no supere aproximadamente 1600 µg dos veces al día, es decir, 3200 µg por día. En algunas realizaciones, la dosis del agonista del receptor de IP, dos veces al día, es aproximadamente 100 a aproximadamente 3500 µg, de aproximadamente 200 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 200 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 200 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 200 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1400, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1200, de aproximadamente 200 a aproximadamente 1000, de aproximadamente 200 a aproximadamente 800, de aproximadamente 200 a aproximadamente 600, de aproximadamente 400 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 400 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 400 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 400 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 400 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 400 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1400, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1200, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1000, de aproximadamente 400 a aproximadamente 800, de aproximadamente 600 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 600 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 600 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 600 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 600 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 600 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1400, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200, de aproximadamente 600 a aproximadamente 1000, de aproximadamente 800 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 800 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 800 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 800 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 800 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 800 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 800 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 800 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 800 a aproximadamente 1400, de aproximadamente 800 a aproximadamente 1200, de aproximadamente 800 a aproximadamente 1000, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 1000 a aproximadamente 1400, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 1200 a aproximadamente 1400, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 1400 a aproximadamente 1600, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 1600 a aproximadamente 1800, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2800, de

aproximadamente 1800 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 1800 a aproximadamente 2000, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2200, de aproximadamente 2200 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 2200 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 2200 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 2200 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 2200 a aproximadamente 2400, de aproximadamente 2400 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 2400 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 2400 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 2400 a aproximadamente 2600, de aproximadamente 2600 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 2600 a aproximadamente 3000, de aproximadamente 2600 a aproximadamente 2800, de aproximadamente 2800 a aproximadamente 3200, de aproximadamente 2800 a aproximadamente 3000, o de aproximadamente 3000 a aproximadamente 3200 µg. En otras realizaciones, la dosis del agonista del receptor de IP, dos veces al día, es de aproximadamente 200 a aproximadamente 1600 µg. En otras realizaciones, la dosis de agonista del receptor de IP, sobre una base de dos veces al día, es de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 1600 µg. En aun otras realizaciones, la dosis de agonista del receptor de IP, sobre una base de dos veces al día, es de aproximadamente 1200 µg a aproximadamente 1600 µg dos veces al día.

Típicamente, la cantidad diaria inicial, del agonista del receptor de IP es de aproximadamente 400 µg. Esta puede administrarse al paciente en una dosis (400 µg) o, preferiblemente, en dos dosis (200 µg/dosis). Cuando se administra a un paciente en dos dosis, las dosis se toman al mismo tiempo o de forma escalonada. En algunas realizaciones, la primera dosis de 200 µg puede tomarse por la mañana, y la segunda dosis de 200 µg se toma por la noche. En otras realizaciones, se toma una dosis inicial de 400 µg por la mañana. En realizaciones adicionales, se toma una dosis inicial de 400 µg por la noche.

Es preferible que la cantidad del agonista del receptor de IP se ajuste para proporcionar la dosis máxima tolerable, según lo determine un médico u otro proveedor de atención médica. La dosis del agonista del receptor de IP se incrementa, a intervalos regulares, desde la dosis inicial del agonista del receptor de IP, dependiendo de la tolerabilidad del paciente, hasta una dosis máxima tolerable (MTD, por sus siglas en inglés). Típicamente, la MTD es de 1600 µg, dos veces al día, o hasta que el paciente experimente efectos farmacológicos adversos que no puedan tolerarse y/o tratarse médicamente. Los intervalos regulares pueden ser diarios o semanales, pero la dosificación se incrementa típicamente a intervalos semanales.

El agonista del receptor de IP es selexipag. Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término "selexipag" se refiere a 2-{4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(propan-2-il)amino]butoxi}-N-(metanosulfonil)acetamida de fórmula (II).



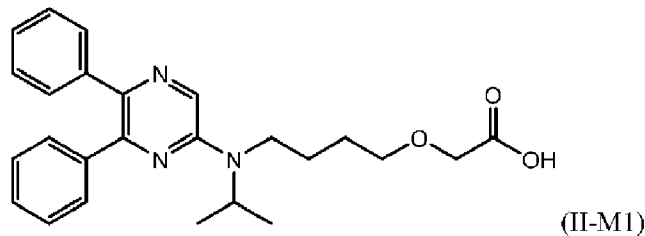
Como se usa en la presente memoria, "selexipag" también se refiere a formas amorfas o cristalinas de selexipag, tales como los polimorfos del mismo. En algunas realizaciones, el selexipag es una forma cristalina, tal como un polimorfo. En otras realizaciones, el selexipag es una forma amorfa. En otras realizaciones, el selexipag es la forma I, como se describe en las patentes n.ºs US-8.791.122 y US-9.284.280, la forma II, como se describe en la patente n.º US-9.340.516, o la forma III, como se describe en la patente n.º US-9.440.931. Los expertos en la técnica pueden determinar la cristalinidad usando una o más técnicas, tales como, p. ej., difracción de rayos X de monocristal, difracción de rayos X en polvo, calorimetría diferencial de barrido, punto de fusión, entre otras. "Selexipag", tal como se usa en la presente memoria, incluye anhídros o hidratos del mismo. En ciertas realizaciones, el selexipag es una forma anhidra. En otras realizaciones, el selexipag es un hidrato del mismo. "Selexipag", como se usa en la presente memoria, se refiere, además, a los solvatos del mismo. Tales solvatos incluyen una molécula de un disolvente unida a través de fuerzas intermoleculares o enlaces químicos a una o más ubicaciones de la molécula de selexipag.

El término "selexipag" también puede incluir sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significará una sal de selexipag que sea no tóxica, biológicamente tolerable, o de lo contrario biológicamente adecuada para administrar al sujeto. Véase, p. ej., Berge, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. El selexipag puede usarse en forma de una base libre o ácido, pero también puede usarse después de convertirse, mediante un método conocido, en una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando el selexipag es básico, los ejemplos de "sal" incluyen sales de ácidos

inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico y ácido bromhídrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido canforsulfónico. Cuando el selexipag es ácido, los ejemplos de "sal" incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio, y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio. También se contemplan los isómeros geométricos (forma Z y forma E) de selexipag o mezclas de los mismos. El selexipag se comercializa tal como entienden los expertos en la técnica. Véase, p. ej., la patente n.º US-7.205.302. Por ejemplo, el selexipag está disponible como Upravi®, y también se conoce como ACT-293987 o NS-304. El selexipag es un agonista del receptor de prostaciclina, y puede prepararse según un proceso como el descrito en la patente n.º US-7.205.302.

(No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas) La presente descripción también contempla la administración de metabolitos de selexipag. Es preferible que el metabolito de selexipag sea un compuesto metabólicamente activo. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el metabolito de selexipag es de fórmula II-M1, ácido 4-[(5,6-difenilpirazin-2-il)(isopropil)amino]butoxi)acético. II-M1 también se conoce con el nombre clave ACT-333679 o MRE-269. La preparación de selexipag se describe en la patente WO-2002/088084.

La preparación de formas polimórficas, es decir, las formas cristalinas I, II, y III de la base libre, se describe en la patente WO-2010/150865; las formas polimórficas de sales farmacéuticamente aceptables se describen en la patente WO-2011/024874.



Inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5

Los métodos descritos en la presente memoria también incluyen la administración de un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5). Un médico u otro proveedor de atención médica podría seleccionar un inhibidor adecuado (PDE-5). El inhibidor de PDE-5 es el tadalafil.

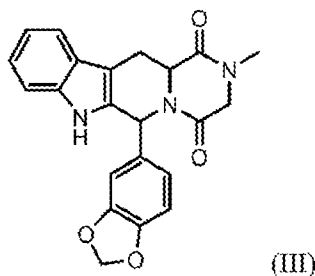
La dosis diaria del inhibidor de PDE-5 puede administrarse una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día, preferiblemente dos veces al día. En algunas realizaciones, la dosis se administra una vez al día. La cantidad del inhibidor de PDE-5 puede ser seleccionada por un médico u otro proveedor de atención médica, en base a factores tales como la gravedad de la enfermedad, las características físicas del paciente, entre otros. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de PDE-5 es al menos de aproximadamente 5 mg. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de PDE-5 es de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 30 a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 40 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 60 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 70 mg, de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 80 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 90 mg, de aproximadamente 70 a aproximadamente 100 mg. En otras realizaciones, la dosis del inhibidor de PDE-5 es de aproximadamente 20 a

aproximadamente 40 mg. En aun otras realizaciones, la dosis del inhibidor de PDE-5 es aproximadamente 20 mg. En otras realizaciones, la dosis del inhibidor de PDE-5 es aproximadamente 40 mg.

Es preferible que la dosis máxima tolerable (MTD, por sus siglas en inglés) del inhibidor de PDE-5 se alcance durante la terapia de combinación triple inicial. Como tal, la cantidad del inhibidor de PDE-5 puede ser la misma durante todo el procedimiento de tratamiento, o puede alterarse. En algunas realizaciones, la cantidad del inhibidor de PDE-5 se aumenta con respecto a una dosis inicial. En otras realizaciones, la cantidad del inhibidor de PDE-5 se reduce con respecto a una dosis inicial. La dosis del inhibidor de PDE-5 puede ajustarse en base a una serie de factores que incluyen, sin limitación, la insuficiencia renal y hepática. Por lo tanto, en algunas realizaciones, la dosis inicial del inhibidor de PDE-5 se incrementa en aproximadamente 20 mg durante la terapia de combinación triple inicial. Por ejemplo, la dosis inicial del inhibidor de PDE-5 es de aproximadamente 20 mg, y después se aumenta a aproximadamente 40 mg, dependiendo de la tolerabilidad del paciente. La dosis del inhibidor de PDE-5 se ajusta después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En algunas realizaciones, la dosis del inhibidor de PDE-5 se ajusta al menos aproximadamente 5 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis del inhibidor de PDE-5 se ajusta al menos aproximadamente 8 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En otras realizaciones, la dosis del inhibidor de PDE-5 se ajusta al menos aproximadamente 11 días después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. En algunas realizaciones, la dosis del agonista del inhibidor de PDE-5 se ajusta de aproximadamente 5 a aproximadamente 15 días, de aproximadamente 5 a aproximadamente 11 días, de aproximadamente 5 a aproximadamente 8 días, de aproximadamente 6 a aproximadamente 15 días, de aproximadamente 6 a aproximadamente 11 días, de aproximadamente 6 a aproximadamente 8 días, de aproximadamente 7 a aproximadamente 15 días, de aproximadamente 7 a aproximadamente 8 días, de aproximadamente 7 a aproximadamente 11 días, de aproximadamente 8 a aproximadamente 15 días, o de aproximadamente 8 a aproximadamente 11 días, después del día 1 de la terapia de combinación triple inicial. Preferiblemente, la dosis inicial del inhibidor de PDE-5 es de aproximadamente 20 mg, y la dosis se aumenta en aproximadamente 5 a aproximadamente 11 días, hasta una dosis de aproximadamente 40 mg en adelante.

Es preferible que el paciente tome el inhibidor de PDE-5 a la misma hora durante el día. Por lo tanto, en algunas realizaciones, el inhibidor de PDE-5 se toma por la mañana. En otras realizaciones, el inhibidor de PDE-5 se toma por la noche. La cantidad del inhibidor de PDE-5 puede tomarse como una dosis única, o dividirse en dos o más dosis, según lo determine un experto en la técnica. Preferiblemente, el inhibidor de PDE-5 se toma como una dosis única.

Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término "tadalafil" se refiere a pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R,12aR)-de fórmula (III).



El término "tadalafil" también puede incluir sales farmacéuticamente aceptables del mismo, que los expertos en la técnica pueden seleccionar fácilmente. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significará una sal de tadalafil que sea no tóxica, biológicamente tolerable, o de lo contrario biológicamente adecuada para administrar al sujeto. Véase, p. ej., Berge, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use, Stahl y Wermuth, Eds., Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002. El tadalafil puede usarse en forma de una base libre o ácido, pero también puede usarse después de convertirse, mediante un método conocido, en una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando el tadalafil es básico, los ejemplos de "sal" incluyen sales de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico y ácido bromhídrico, y sales de ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido canforsulfónico. Cuando el tadalafil es ácido, los ejemplos de "sal" incluyen sales de metales alcalinos, tales como sal de sodio y sal de potasio, y sales de metales alcalinotérreos, tales como sal de calcio. El tadalafil se comercializa como Adcirca™.

Período de tratamiento de mantenimiento

El período de tratamiento de la terapia de combinación triple inicial normalmente incluye un período de mantenimiento. El período de mantenimiento puede determinarlo un médico u otro proveedor de atención médica. Típicamente, el período de mantenimiento comienza después de un tiempo suficiente para determinar la dosis máxima tolerable (MTD)

para uno o más del ERA, el inhibidor de PDE-5 y el agonista del receptor de IP. En realizaciones particulares, el período de mantenimiento comienza después de la determinación de la MTD del agonista del receptor de IP. Por consiguiente, el tiempo desde el inicio de la terapia de combinación triple inicial hasta el inicio de la fase de mantenimiento, puede variar de, por ejemplo, aproximadamente 4 semanas a aproximadamente 30 semanas. Típicamente, el médico tratante evaluará al paciente para evaluar la necesidad de mantener la terapia con todos los ERA, inhibidores de PDE-5 y agonistas del receptor de IP, o de interrumpir el uso de uno o más del ERA, el inhibidor de PDE-5 o el agonista del receptor de IP. En algunas realizaciones, el paciente continúa el tratamiento con el ERA, el inhibidor de PDE-5 y el agonista del receptor de IP durante el período de tratamiento de mantenimiento. En otras realizaciones, el paciente continúa la terapia con el ERA y el inhibidor de PDE-5 durante el período de tratamiento de mantenimiento. En otras realizaciones, el paciente continúa la terapia con el ERA y el agonista del receptor de IP durante el período de tratamiento de mantenimiento. En aun otras realizaciones, el paciente continúa la terapia con el inhibidor de PDE-5 y el agonista del receptor de IP durante el período de tratamiento de mantenimiento. En aun otras realizaciones, el paciente continúa la terapia con el ERA durante el período de tratamiento de mantenimiento. En otras realizaciones, el paciente continúa la terapia con el inhibidor de PDE-5 durante el período de tratamiento de mantenimiento. En otras realizaciones, el paciente continúa la terapia con el agonista del receptor de IP durante el período de tratamiento de mantenimiento.

El médico tratante determinará la cantidad de dosificación y la frecuencia del uno o más del ERA, el inhibidor de PDE-5 o el receptor de IP durante el período de tratamiento de mantenimiento. La frecuencia de dosificación y la cantidad del ERA, el inhibidor de PDE-5 y/o el agonista del receptor de IP durante el período de tratamiento de mantenimiento, son la frecuencia y la cantidad mínimas para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad en el paciente. En algunas realizaciones, el período de tratamiento de mantenimiento es al menos aproximadamente 4 semanas, aproximadamente 5 semanas, aproximadamente 6 semanas, aproximadamente 7 semanas, aproximadamente 8 semanas, aproximadamente 9 semanas, aproximadamente 10 semanas, aproximadamente 11 semanas, aproximadamente 12 semanas, aproximadamente 13 semanas, aproximadamente 17 semanas, aproximadamente 18 semanas, aproximadamente 19 semanas, aproximadamente 20 semanas, aproximadamente 6 meses, aproximadamente 7 meses, aproximadamente 8 meses, aproximadamente 9 meses, aproximadamente 10 meses, aproximadamente 11 meses, 1 año, o aproximadamente 2 años. En algunas realizaciones, el período de tratamiento de mantenimiento es al menos seis meses. En otras realizaciones, el período de tratamiento de mantenimiento es al menos un año.

El período de tratamiento de mantenimiento puede incluir períodos de tiempo más largos, dependiendo del estado del paciente. En algunas realizaciones, esos períodos más largos pueden ser al menos aproximadamente 3 años, aproximadamente 4 años, aproximadamente 5 años, aproximadamente 6 años, aproximadamente 7 años, aproximadamente 8 años, aproximadamente 9 años, aproximadamente 10 años, o más de aproximadamente 10 años, incluso indefinidamente. El paciente permanecerá en el período de tratamiento de mantenimiento hasta que el paciente deje de presentar síntomas de PAH, los síntomas de PAH sigan disminuyendo, los síntomas de PAH no empeoren y/o el paciente no responda al tratamiento.

La cantidad del ERA, el inhibidor de PDE-5 o el agonista del receptor de IP administrada al paciente durante el período de tratamiento de mantenimiento, es una cantidad que provoca la respuesta biológica o medicinal, que da como resultado la eliminación de uno o más síntomas de la PAH, o una reducción de uno o más síntomas de la PAH. En algunas realizaciones, la cantidad del uno o más de ERA, el inhibidor de PDE-5 o el agonista del receptor de IP, será la misma que cualquier cantidad administrada antes del período de mantenimiento. En otras realizaciones, la cantidad de uno o más del ERA, el inhibidor de PDE-5 o el agonista del receptor de IP, puede aumentarse o disminuirse según sea necesario.

En cualquier etapa del período de tratamiento, es decir, antes o durante el período de tratamiento de mantenimiento, puede evaluarse la respuesta del paciente al tratamiento. Esta evaluación puede realizarse hasta que un médico u otro proveedor de atención médica considere que el paciente ha logrado una respuesta adecuada a la terapia de combinación triple inicial.

Regímenes de administración

En los métodos descritos en la presente memoria, las cantidades/dosis del inhibidor de PDE-5, el ERA, y el agonista del receptor de IP son seguras, eficaces, o seguras y eficaces. Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término “seguro” significará sin efectos secundarios adversos desfavorables (tales como toxicidad, irritación, o respuesta alérgica), proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable, cuando se usa en el modo de esta invención. Similarmente, salvo que se indique lo contrario, el término “eficaz” significa que se ha demostrado la eficacia del tratamiento para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, cuando se administra en una dosis terapéuticamente eficaz. En ciertas realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria son seguros. En otras realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria son eficaces. En otras realizaciones, los métodos descritos en la presente memoria son seguros y eficaces. En aun otras realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces del inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP son seguras. En aun otras realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces del inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del

receptor de IP son eficaces. En otras realizaciones, las cantidades terapéuticamente eficaces del inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP son seguras y eficaces.

5 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término “clínicamente probado” (utilizado de forma independiente o para modificar los términos “seguro” y/o “eficaz”) significará que se ha demostrado mediante un ensayo clínico de fase III o IV, que son suficientes para cumplir con los estándares de aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, o un estudio similar para la autorización de comercialización por EMEA. Preferiblemente, se usa un estudio controlado doble ciego, aleatorizado, de tamaño adecuado para demostrar clínicamente los efectos del inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP, en comparación con un placebo, con la condición del paciente evaluada mediante las técnicas descritas en la presente memoria.

15 Como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término “eficaz clínicamente probado” significa que la eficacia del tratamiento ha sido probada como estadísticamente significativa mediante un ensayo clínico de fase III o IV, es decir, no es probable que los resultados del ensayo clínico se deban al azar con un nivel alfa inferior a 0,05, o que los resultados de eficacia clínica son suficientes para cumplir con los estándares de aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, o un estudio similar para la autorización de comercialización por EMEA. Por ejemplo, el selexipag, el macitentan y el tadalafil son cada uno, de forma independiente, clínicamente probados eficaces para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, en dosis terapéuticamente eficaces, tal como se describe en la presente memoria, y como se establece específicamente en los ejemplos.

25 Tal como se usa en la presente memoria, salvo que se indique lo contrario, el término “seguridad clínicamente probada” significa que la seguridad del tratamiento ha sido probada mediante un ensayo clínico de fase III o IV, mediante el análisis de los datos del ensayo y los resultados que establecen que el tratamiento no tiene efectos secundarios adversos desfavorables, y es proporcional al beneficio clínico estadísticamente significativo (p. ej., la eficacia) suficiente para cumplir con los estándares de aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, o un estudio similar para la autorización de comercialización en Europa, Oriente Medio, y África (EMEA). Por ejemplo, el selexipag, el macitentan y el tadalafil son cada uno, de forma independiente, clínicamente probados seguros para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, cuando son dosificados en dosis terapéuticamente eficaces, tal como se describe en la presente memoria, y como se establece específicamente en los ejemplos.

35 (No está dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas) En ciertos aspectos, también se proporcionan métodos para vender un fármaco que comprende el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP. Los términos “venta” o “en venta”, tal como se usan en la presente memoria, se refieren a la transferencia de un fármaco, p. ej., una composición farmacéutica o una forma de dosificación, de un vendedor a un comprador. Por lo tanto, los métodos incluyen vender un fármaco que comprende el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP, en donde el método comprende vender el fármaco. En algunas realizaciones, una etiqueta de un fármaco de referencia listado para el fármaco incluye instrucciones para tratar la PAH. Los métodos también incluyen ofrecer a la venta un fármaco que comprende el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP. El término “oferta de venta”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a la propuesta de venta por parte de un vendedor a un comprador de un fármaco, p. ej., una composición farmacéutica o una forma de dosificación. Estos métodos comprenden ofrecer el fármaco a la venta.

45 En algunas realizaciones, el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP pueden proporcionarse como fármacos que comprenden cantidades clínicamente probadas como seguras y cantidades clínicamente probadas como eficaces del inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP, en donde el fármaco está envasado, y en donde el paquete incluye una etiqueta que identifica el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP como entidades químicas aprobadas regulatoriamente, e incluye instrucciones para tratar la PAH.

50 El término “fármaco” se refiere a un producto que contiene un ingrediente farmacéutico activo que ha sido aprobado para su comercialización por una autoridad gubernamental, p. ej., la Administración de Alimentos y Medicamentos o una autoridad similar en otros países. En algunas realizaciones, el fármaco comprende un inhibidor de PDE-5, un ERA y un agonista del receptor de IP.

55 Similarmente, “etiqueta” o “etiqueta del fármaco”, se refiere a la información proporcionada a un paciente, que proporciona información relevante sobre el fármaco. Tal información incluye, sin limitación, una o más descripciones del fármaco, farmacología clínica, indicaciones (usos del fármaco), contraindicaciones (quién no debe tomar el fármaco), advertencias, precauciones, eventos adversos (efectos secundarios), abuso y dependencia de fármacos, dosificación y administración, uso durante el embarazo, uso en madres lactantes, uso en niños y pacientes mayores, cómo se suministra el fármaco, información de seguridad para el paciente, o cualquier combinación de estos. En ciertas realizaciones, la etiqueta o etiqueta del fármaco proporciona instrucciones para tratar la PAH. En otras realizaciones, la etiqueta o etiqueta del fármaco identifica al inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP como entidades químicas reguladoras aprobadas.

El término “fármaco de referencia listado” o “RLD”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a un fármaco con el que se comparan las nuevas versiones genéricas para demostrar que son bioequivalentes. También es un producto medicinal al que un estado miembro de la Unión Europea o la Comisión, ha concedido la autorización de comercialización en base a un expediente completo, es decir, con la presentación de datos clínicos y preclínicos de calidad según los artículos 8(3), 10a, 10b o 10c de la Directiva 2001/83/CE, y al que se refiere la solicitud de autorización de comercialización de un producto medicinal genérico/híbrido, mediante la demostración de bioequivalencia, normalmente a través de la presentación de los estudios de biodisponibilidad apropiados.

En ciertas realizaciones, el fármaco es un fármaco ANDA, un fármaco complementario para la solicitud de nuevo fármaco, o un fármaco 505(b)(2). En los Estados Unidos, una empresa que busque la aprobación para comercializar un equivalente genérico debe hacer referencia al RLD en su solicitud abreviada de nuevo fármaco (ANDA, por sus siglas en inglés). Por ejemplo, un solicitante de ANDA se basa en la conclusión de la FDA de que un fármaco previamente aprobado, es decir, el RLD, es seguro y eficaz, y debe demostrar, entre otras cosas, que el fármaco genérico propuesto es igual al RLD en ciertas formas. Específicamente, con excepciones limitadas, un fármaco para el que se presenta una ANDA debe tener, entre otras cosas, los mismos ingredientes activos, condiciones de uso, vía de administración, forma de dosificación, concentración y (con ciertas diferencias permitidas) etiquetado que el RLD. El RLD es el fármaco listado, y el solicitante de la ANDA debe demostrar que el fármaco propuesto por la ANDA es el mismo con respecto a los ingredientes activos, la forma de dosificación, la vía de administración, la concentración, el etiquetado y las condiciones de uso, entre otras características. En el Libro Naranja electrónico, hay una columna para los RLD y una columna para los estándares de referencia. En la versión impresa del Libro Naranja, los RLD y los estándares de referencia se identifican con un símbolo específico.

En Europa, los solicitantes identifican en el formulario de solicitud de su producto medicinal genérico/híbrido, que es lo mismo que un fármaco ANDA o NDA complementario (sNDA, por sus siglas en inglés), el producto medicinal de referencia (nombre del producto, concentración, forma farmacéutica, titular de la autorización de comercialización [MAH, por sus siglas en inglés], primera autorización, Estado miembro/comunidad), que es sinónimo de RLD, del siguiente modo:

1. El producto medicinal que está o ha sido autorizado en el Espacio Económico Europeo (EEE), utilizado como la base para demostrar que ha expirado el período de protección de datos definido en la legislación farmacéutica europea. Este producto medicinal de referencia, identificado con el fin de calcular la expiración del período de protección de datos, puede tener una concentración, forma farmacéutica, vía de administración o presentación, diferentes a la del producto medicinal genérico/híbrido.
2. El producto medicinal al que se hace referencia cruzada en el expediente de la solicitud genérica/híbrida (nombre del producto, concentración, forma farmacéutica, MAH, número de autorización de comercialización). Este producto medicinal de referencia puede haber sido autorizado mediante procedimientos separados y con un nombre diferente al del producto medicinal de referencia identificado, con el fin de calcular la expiración del período de protección de datos. La información del producto de este producto medicinal de referencia servirá, en principio, como base para la información del producto solicitada para el producto medicinal genérico/híbrido.
3. El producto medicinal (nombre del producto, concentración, forma farmacéutica, MAH, estado miembro de origen) utilizado en el o los estudios de bioequivalencia (cuando corresponda).

Las diferentes trayectorias de aprobación abreviadas para los fármacos bajo la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C), son las trayectorias de aprobación abreviadas descritas en las secciones 505(j) y 505(b) (2) de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (21 U.S.C. 355(j) y 21 U.S.C. 355(b)(2), respectivamente).

Según la FDA (“Determining Whether to Submit an ANDA or a 505(b)(2) Application Guidance for Industry”, Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE. UU., octubre de 2017, págs. 1 a 14, los NDA y las ANDA pueden dividirse en las cuatro categorías siguientes:

- (1) Una “NDA independiente” es una solicitud presentada bajo la sección 505(b)(1) y aprobada bajo la sección 505(c) de la Ley FD&C, que contiene informes completos de las investigaciones de seguridad y efectividad que se realizaron por o para el solicitante, o para las que el solicitante tiene un derecho de referencia o uso.
- (2) Una solicitud de la sección 505(b)(2) es una NDA presentada bajo la sección 505(b)(1) y aprobada bajo la sección 505(c) de la Ley FD&C, que contiene informes completos de las investigaciones sobre seguridad y efectividad, donde al menos parte de la información requerida para la aprobación proviene de estudios no realizados por o para el solicitante, y para los que el solicitante no ha obtenido un derecho de referencia o uso.
- (3) Una ANDA es una solicitud por duplicado de un fármaco previamente aprobado, que se presentó y aprobó bajo la sección 505(j) de la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C). Una ANDA se basa en la conclusión de la FDA de que el fármaco previamente aprobado, es decir, el fármaco de referencia listado (RLD), es seguro y eficaz. Generalmente, una ANDA debe contener información para demostrar que el producto genérico propuesto (a) es el mismo que el RLD con respecto a los ingredientes activos, condiciones de uso,

vía de administración, forma de dosificación, concentración, y etiquetado (con ciertas diferencias permitidas), y (b) es bioequivalente al RLD. No puede presentarse una ANDA si se necesitan estudios para establecer la seguridad y la eficacia del producto propuesto.

- 5 (4) Una ANDA solicitada es un tipo de ANDA para un fármaco que difiere del RLD en su forma de dosificación, vía de administración, concentración, o ingrediente activo (en un producto con más de un ingrediente activo), y para el que la FDA ha determinado, en respuesta a una petición presentada bajo la sección 505(j)(2)(C) de la Ley FD&C (petición de idoneidad), que no son necesarios estudios para establecer la seguridad y la eficacia del fármaco propuesto.

10 Una premisa científica en la que se basa la Ley Hatch-Waxman, es que se presume que un fármaco aprobado en una ANDA en virtud del artículo 505(j) de la Ley FD&C, es terapéuticamente equivalente a su RLD. Los productos clasificados como terapéuticamente equivalentes pueden sustituirse con la plena expectativa de que el producto sustituido produzca el mismo efecto clínico y perfil de seguridad que el producto recetado, cuando se administre a los
15 pacientes según las condiciones especificadas en la etiqueta. A diferencia de una ANDA, una solicitud de la sección 505(b)(2) permite una mayor flexibilidad en cuanto a las características del producto propuesto. Una solicitud de la sección 505(b)(2), una vez aprobada, no necesariamente recibirá una calificación terapéuticamente equivalente al fármaco de la lista al que hace referencia una vez aprobada.

20 (No están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas) Los métodos también pueden comprender, consistir en, o consistir esencialmente en colocar el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP en el flujo comercial. En ciertas realizaciones, el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP incluyen un prospecto en el envase, que contiene instrucciones para tratar la PAH.

25 (No están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas) En otros aspectos, en la presente memoria se describen métodos para vender composiciones farmacéuticas que, de forma independiente, contienen el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP, que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en colocar las composiciones farmacéuticas en el flujo comercial. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica incluye un prospecto en el envase, que contiene instrucciones para tratar la PAH.

30 (No están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas) En otros aspectos adicionales, en la presente memoria se describen métodos para poner a la venta el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP, que comprenden, consisten en, o consisten esencialmente en colocar el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP en el flujo comercial. En ciertas realizaciones, el inhibidor de PDE-5, el ERA y el agonista del receptor de IP incluyen un prospecto en el envase, que contiene instrucciones para tratar la PAH.
35

Formulaciones/Composiciones

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen independientemente uno o más agonistas del receptor de IP, inhibidor de PDE-5, o ERA como el ingrediente activo, pueden prepararse mezclando homogéneamente el compuesto o compuestos con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Tal como se usa en la presente memoria, los términos “composición” y “formulación” se usan indistintamente y abarcan un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto, tal como un producto farmacéutico, que resulte, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes
45 especificados en las cantidades especificadas. Puede encontrarse un resumen de las composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, séptima ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999). Por ejemplo, las formulaciones que comprenden macitentan se describen en las patentes n.ºs US-8.367.685 y US-9.265.762.

50 Es preferible que el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y el ERA se formulen, de forma independiente, en las composiciones descritas en la presente memoria, aunque uno o más del agonista del receptor de IP, el ERA y el inhibidor de PDE-5 pueden estar en una sola formulación. Tales composiciones pueden administrarse a un paciente por sí solas, o en una mezcla con un portador inerte no tóxico farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como una composición farmacéutica que contiene el compuesto a un nivel del 0,1 % al 99,5 % en peso, preferiblemente del 0,5 % al 90 %, en base al peso total de la composición. Como portador, para formulaciones de fármacos pueden usarse uno o más agentes auxiliares para formulaciones tales como diluyentes sólidos, semisólidos y líquidos, agentes de relleno y otros agentes auxiliares. Es preferible que una composición farmacéutica se administre como una forma farmacéutica unitaria.
60

65 El agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y/o el ERA pueden administrarse, de forma independiente, mediante una serie de vías según lo determinen los expertos en la técnica. Preferiblemente, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y/o el ERA se administran, de forma independiente, por la vía adecuada para el agonista del receptor de IP. En algunas realizaciones, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y/o el ERA se

5 administran, de forma independiente, por vía oral, parenteral, o cualquier combinación de las mismas. En otras realizaciones, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 o el ERA se administran, de forma independiente, por vía oral. En otras realizaciones, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 o el ERA se administran, de forma independiente, por vía oral, en forma de uno o más comprimidos. El término “administrado de forma independiente”, tal como se usa en la presente memoria, se refiere a que cada uno de los agonistas del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5, y el ERA están presentes en formulaciones separadas, es decir, una dosis/formulación unitaria contiene el agonista del receptor de IP, una dosis/formulación unitaria contiene el inhibidor de PDE-5 y una dosis/formulación unitaria contiene el ERA. Sin embargo, tales formulaciones independientes pueden administrarse al mismo tiempo, es decir, la dosis unitaria que contiene el receptor de IP, la formulación/dosis unitaria que contiene el inhibidor de PDE-5, y la formulación/dosis unitaria que contiene el ERA pueden administrarse al mismo tiempo o en momentos diferentes, tal como se describe en la presente memoria. En otras realizaciones, el ERA y el inhibidor de PDE-5 se administran por vía oral juntos en forma de un único comprimido, y el agonista del receptor de IP se administra por vía oral en forma de uno o más comprimidos separados.

15 En algunas realizaciones, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y/o el ERA se administran, de forma independiente, como inyecciones o infusiones, tales como inyecciones intravenosas. Para la administración intravenosa, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y/o el ERA o el producto farmacéutico son una solución estéril. Las suspensiones o soluciones inyectables también pueden prepararse usando portadores acuosos junto con aditivos apropiados. Para la administración intravenosa, el portador normalmente consistirá en agua estéril y otros ingredientes que aumenten la solubilidad o la conservación. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. Las preparaciones isotónicas que pueden contener conservantes adecuados se emplean cuando se desea la administración intravenosa. En algunas realizaciones, el portador utilizado en las formulaciones intravenosas comprende agua estéril.

25 Para la administración oral, cada preparación puede ser sólida o líquida. Preferiblemente, las formas orales del agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y el ERA, tal como se describen en la presente memoria, son sólidas. Los ejemplos de formulaciones sólidas incluyen, por ejemplo, pastillas, películas delgadas, pastas, gominolas, gránulos, polvos, cápsulas, píldoras, tales como comprimidos alargados, cápsulas de gelatina, comprimidos y cápsulas (cada una de las cuales incluye píldoras de liberación inmediata, liberación temporizada y liberación sostenida). Preferiblemente, las composiciones orales se administran en forma de comprimidos, es decir, es preferible que el producto farmacéutico comprenda un comprimido. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse con azúcar, o recubrirse entéricamente, mediante técnicas estándar, o compuestas de otro modo para proporcionar una forma de dosificación que ofrezca la ventaja de una acción prolongada. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal (p. ej., agonista del receptor de IP, inhibidor de PDE-5 o ERA) se mezcla con un portador/aditivo farmacéutico tal como almidones, edulcorantes tales como azúcares, diluyentes, agentes colorantes, agentes granulantes, conservantes, lubricantes, agentes saborizantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Para los comprimidos, pueden usarse ingredientes de preparación de comprimidos convencionales, tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, p. ej., agua, etanol, glicerol o similares. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como acacia, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los agentes disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones de la presente descripción para su administración por inyección, incluyen soluciones acuosas, jarabes saborizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones saborizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Las preparaciones orales líquidas contienen, independientemente, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 y/o el ERA, y uno o más de los portadores/aditivos adecuados, tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes, y similares.

55 Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente descripción, el agonista del receptor de IP, el inhibidor de PDE-5 o el ERA, como el ingrediente activo, puede mezclarse homogéneamente con un portador farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales, cuyo portador puede adoptar una amplia variedad de formas, dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración (p. ej., oral o parenteral). Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados son bien conocidos en la técnica. Las descripciones de algunos de estos portadores farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Estadounidense y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

60 Los métodos de formulación de composiciones farmacéuticas se han descrito en numerosas publicaciones, tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, segunda edición, revisada y expandida, volúmenes 1 a 3, editada por Lieberman y col.; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications*, volúmenes 1-2, editado por Avis y col.; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems*, volúmenes 1-2, editado por Lieberman y col.; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Abreviatura

5	6MWD	Distancia de caminata de seis minutos
	AE	Evento adverso
	ALT	Alanina aminotransferasa
10	ANCOVA	Análisis de covarianza
	AST	Aspartato aminotransferasa
	IMC	Índice de masa corporal
	BP	Presión arterial
15	CI	Intervalo de confianza
	CL	Límite de confianza
	CO	Resultado cardíaco
20	CV	Coeficiente de variación
	CYP3A4	Citocromo P450 3A4
	DLCO	Capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono
25	d/sSAP	Presión arterial sistémica diastólica/sistólica
	EOMOP	Fin del período de observación principal
	EOS	Fin del estudio
30	EOT	Fin del tratamiento
	ERA	Antagonista del receptor de endotelina
	FAS	Conjunto de análisis completo
35	FC	Clase funcional
	FEV1	Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
	FVC	Capacidad vital forzada
40	GM	Medias geométricas
	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
	HR	Frecuencia cardíaca
45	LS	Media mínima cuadrada
	MedDRA	Diccionario médico para actividades reguladoras
	mRAP	Presión media de la aurícula derecha
50	NT-proBNP	Péptido natriurético pro tipo B N-terminal
	OR	Razón de probabilidades
	PAH	Hipertensión arterial pulmonar
55	PAWP	Presión en cuña arterial pulmonar
	PDE-5	Fosfodiesterasa-5
	PDE-5i	Inhibidor de la fosfodiesterasa-5
60	PH	Hipertensión pulmonar
	PI	Investigador principal
	PVR	Resistencia vascular pulmonar
65	RHC	Cateterismo cardíaco derecho

SAE	Evento adverso grave
SD	Desviación estándar
SOC	Clasificación de órganos del sistema
te	terapia
ULN	Límite superior del rango normal
OMS	Organización Mundial de la Salud
WU	Unidades Wood

Ejemplos

Ejemplo 1

Este fue un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos, de fase 3b, que comparó una terapia de combinación oral triple inicial (macitentan 10 mg, tadalafil 40 mg y selexipag 200-1600 mg, dos veces al día) con una terapia de combinación oral dual inicial (macitentan 10 mg, tadalafil 40 mg y placebo) en sujetos recientemente diagnosticados, sin tratamiento previo con PAH. Este estudio usó un diseño secuencial grupal, con un análisis provisional (solo futilidad) planificado cuando aproximadamente el 33 % de los sujetos hubiera completado su evaluación de PVR de la semana 26 (criterio de valoración primario) o hubiera interrumpido prematuramente el estudio.

Aleatorización: Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, para recibir terapia triple o dual (selexipag/placebo doble ciego, y macitentan y tadalafil de etiqueta abierta), estratificados por región (América del Norte, en comparación con resto del mundo) y la FC de la OMS al valor de referencia (VII, en comparación con III/IV).

Duración del estudio/tratamiento: El período de tratamiento consistió en 2 semanas con macitentan y tadalafil de etiqueta abierta, seguidas de una fase doble ciego (+ macitentan y tadalafil de etiqueta abierta) con una titulación ascendente de selexipag/placebo hasta la semana 12, y un período de tratamiento de mantenimiento que dura hasta la visita del EOT. En el momento en que el último sujeto completó la visita de la semana 26, todos los pacientes que aún estaban en el estudio regresaron para la visita del EOMOP. La visita del EOMOP fue la fecha de corte individual para el bloqueo de la base de datos primaria. Se realiza un seguimiento de los sujetos hasta el EOS, es decir, 30 días después del EOT, independientemente de si están recibiendo algún tratamiento del estudio o no. Véanse las Figuras 1 y 2 para el diseño del estudio. En la Figura 1 se hace referencia a lo siguiente: ¹Se requiere el consentimiento informado firmado por escrito antes de cualquier procedimiento exigido por el estudio; son aceptables los datos de cateterismo cardíaco derecho [RHC] obtenidos en el sitio del estudio antes de la firma del consentimiento informado, pero dentro de los 28 días anteriores al día 1. ²Esquema de inicio del tratamiento del estudio. ³Para simplificar, la mayoría de las visitas entre el día 1 y el final del período de observación principal (EOMOP) no se muestran. ⁴Si se interrumpe la terapia doble ciego (selexipag/placebo) antes de la semana 26, las evaluaciones de la semana 26 deben realizarse en la semana 26 o antes del inicio de la terapia de rescate (prostaciclina, análogo de la prostaciclina o agonista del receptor de prostaciclina), lo que ocurra primero. ⁵El EOMOP es el corte de datos para los principales análisis de eficacia y seguridad, seguido por la limpieza de datos y el desenmascaramiento de la asignación de los grupos de tratamiento. La visita del EOMOP está planificada 26 ± 1 semanas después de la inscripción del último sujeto. La visita del EOMOP no es necesaria si se produce dentro de ± 2 semanas de la visita del paciente en la semana 26, o en los meses 12, 18, 24, 30, etc. ⁶Los 3 tratamientos del estudio se proporcionan hasta la visita del EOT, que se planifica aproximadamente 4 meses después de la visita del EOMOP. En caso de interrupción prematura de los 3 tratamientos del estudio, la visita del EOT debe realizarse en el plazo de 1 semana, pero debe realizarse un seguimiento del sujeto según el calendario de evaluaciones hasta el final del estudio. ⁷EOS se define como la última recopilación de datos de un sujeto. La visita del EOS para todos los sujetos (independientemente de si están recibiendo 3, 2, 1, o ningún tratamiento del estudio) está planificada aproximadamente 5 meses después de la visita del EOMOP. Para todos los pacientes aleatorizados, el seguimiento de la progresión de la enfermedad (incluida la muerte) continuará hasta el EOS. Para los fines de este estudio, el valor de referencia se refiere a la última evaluación/medición disponible obtenida antes del o en el día 1 (antes de la aleatorización).

Conjunto de análisis principal establecido para determinar la eficacia: El FAS incluye todos los sujetos aleatorizados. Los sujetos se evalúan según el tratamiento al que han sido aleatorizados (estimación de la política de tratamiento con evaluaciones faltantes de la semana 26 imputadas con LOCF para todos los tipos de eventos intercurrentes).

Variable de eficacia primaria: Relación entre la semana 26 y la PVR de valor de referencia (la semana 26 dividida por la PVR de valor de referencia). (La PVR se transforma logarítmicamente, y el cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 en la PVR logarítmica se analiza usando un modelo ANCOVA con factores para el tratamiento y las variables de estratificación de la aleatorización, la región y la FC de la OMS y la PVR logarítmica basal como covariables. La relación de medias geométricas [terapia triple sobre la dual] se obtiene mediante exponenciación).

VARIABLES CLAVE DE EFICACIA SECUNDARIA (EN ORDEN DE PRUEBA):

- 5 • Cambio del valor de referencia a la semana 26 en la 6MWD (*analizado usando el mismo modelo que para el criterio de valoración primario, pero sin transformación logarítmica*),
- Cambio del valor de referencia a la semana 26 en el NT-proBNP (*analizado usando el mismo modelo que para el criterio de valoración primario*),
- 10 • Tiempo hasta el primer evento de progresión de la enfermedad hasta el EOMOP + 7 días (*analizado usando una prueba de rangos logarítmicos para la diferencia de grupos de tratamiento estratificados para las variables de estratificación de aleatorización, la región y la FC de la OMS*),
- 15 • Ausencia de empeoramiento de la FC de la OMS desde el valor de referencia hasta la semana 26 (*analizado usando un modelo de regresión logística con factores para el tratamiento y las variables de estratificación aleatorias, la región y la FC de la OMS*).
- 20 • Cambios desde el valor de referencia hasta la semana 26 en las variables del RHC distintas de la PVR (mPAP, índice cardíaco, resistencia pulmonar total, mRAP, saturación venosa de oxígeno).

25 Estrategia de prueba: El conjunto de seguridad incluye a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de cualquiera de los 3 tratamientos del estudio. El FAS incluye todos los sujetos aleatorizados. El FAS modificado incluye a todos los sujetos del FAS que recibieron al menos una dosis de cada uno de los 3 tratamientos del estudio. El conjunto por protocolo incluye a todos los sujetos del FAS que recibieron al menos una dosis del tratamiento de estudio doble ciego, y que no presentan ninguna desviación importante del protocolo.

30 Las pruebas de análisis estadístico se realizaron con un nivel de significación bilateral de 0,05. La multiplicidad, con respecto a la prueba de múltiples criterios de valoración (el primario y el secundario clave), se controló mediante un procedimiento de prueba de secuencia fija, es decir, la primera hipótesis secundaria clave se probó solo después de que la hipótesis nula para el criterio de valoración primario se rechazara. Se llevó a cabo un análisis provisional planificado que solo analizó futilidad (después de que el 33 % de los sujetos completaran la evaluación del criterio de valoración principal o la interrumpieran).

35 Los criterios de inclusión incluyeron:

1. Consentimiento informado firmado antes de cualquier procedimiento exigido por el estudio.
2. Hombre o mujer ≥ 18 y ≤ 75 años de edad en el momento de la selección.
- 40 3. Diagnóstico inicial de PAH < 6 meses antes del día 1.
4. RHC realizado entre el día -28 y el día 1 (los datos de RHC obtenidos en el sitio del estudio dentro de este marco de tiempo, pero antes del estudio, es decir, antes del consentimiento informado firmado, son aceptables), cumpliendo todos los criterios siguientes:
 - 45 • Presión arterial pulmonar media (mPAP) ≥ 25 mmHg.
 - Presión en cuña de la arteria pulmonar o presión diastólica final del ventrículo izquierdo ≤ 15 mmHg.
 - 50 • PVR ≥ 480 din-s/cm⁵ (≥ 6 unidades Wood).
 - La prueba de vasorreactividad negativa es obligatoria en la PAH idiopática, hereditaria, e inducida por fármacos o toxinas (en este RHC o en un RHC anterior).
- 55 5. PAH sintomática perteneciente a uno de los siguientes subgrupos:
 - 60 • Idiopática.
 - Hereditaria.
 - Inducido por fármacos o toxinas.
 - 65 • Asociado con una enfermedad del tejido conectivo, infección por VIH o enfermedad cardíaca congénita con derivación sistémica-pulmonar simple (defecto del tabique auricular, defecto del tabique ventricular, conducto arterioso persistente) ≥ 1 año después de la reparación quirúrgica.

6. 6MWD \geq 50 m en el momento de la selección.

7. Las mujeres en edad fértil deben:

- Tener una prueba de embarazo en suero negativa en la visita de selección, y una prueba de embarazo en orina negativa en la visita del día 1, y
- Aceptar realizarse pruebas de embarazo mensuales hasta el EOS, y
- Aceptar usar un método anticonceptivo confiable desde el momento de la selección hasta 1 mes después de la interrupción del último tratamiento del estudio.
- Debe iniciarse un método anticonceptivo confiable al menos 11 días antes del día 1.

Los criterios de exclusión incluyeron:

1. Cualquier terapia de fármaco específico para la PAH (p. ej., cualquier ERA, PDE-5i, estimulador de guanilato ciclasa soluble, prostaciclina, análogo de la prostaciclina o agonista del receptor de prostaciclina) en cualquier momento antes del día 1 (se permite la administración para las pruebas de vasorreactividad; se permiten los medicamentos anteriores específicos para la PAH, utilizados de forma intermitente, para el tratamiento de las úlceras digitales o el fenómeno de Raynaud, si se suspenden $>$ 6 meses antes del día 1).
2. Programa de rehabilitación cardiopulmonar basado en el ejercicio (planificado o iniciado \leq 12 semanas antes del día 1).
3. Índice de masa corporal (IMC) $>$ 40 kg/m² en la selección.
4. Presencia de tres o más de los siguientes factores de riesgo de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada en el momento de la selección:
 - IMC $>$ 30 kg/m².
 - Diabetes mellitus de cualquier tipo.
 - Hipertensión esencial.
 - Enfermedad de la arteria coronaria, es decir, cualquiera de las siguientes enfermedades:
 - Antecedentes de angina estable, o
 - Más de 50 % de estenosis en una arteria coronaria (mediante angiografía coronaria), o
 - Antecedentes de infarto de miocardio, o
 - Antecedentes o planificación de injerto de derivación de arteria coronaria y/o colocación de un stent en la arteria coronaria.
5. Infarto agudo de miocardio \leq 12 semanas antes de la selección.
6. Eventos cerebrovasculares (p. ej., ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular) \leq 12 semanas antes de la selección. -
7. Fibrilación auricular permanente conocida.
8. Presión arterial sistólica $<$ 90 mmHg en la selección o el día 1.
9. Tratamiento continuo o planificado con nitratos orgánicos y/o doxazosina.
10. Presencia de uno o más de los siguientes signos de enfermedad pulmonar relevante en cualquier momento antes de la selección:
 - DLCO $<$ 40 % de lo previsto, salvo que la tomografía computarizada no revele ninguna enfermedad pulmonar intersticial o una leve.

- FVC < 60 % del previsto.
 - FEV1 < 60 % del previsto.
- 5
- Las pruebas de función pulmonar pueden realizarse con o sin el uso de broncodilatadores, según la práctica clínica local.

11. Enfermedad venooclusiva pulmonar conocida o sospechada.

10 12. Insuficiencia hepática grave documentada (con o sin cirrosis) según los criterios del grupo de trabajo sobre disfunción orgánica del Instituto Nacional del Cáncer, definida como bilirrubina total > 3 × límite superior del ULN, acompañada de AST > ULN (evaluado en la selección); y/o Child-Pugh Class C.

15 13. AST y/o ALT séricos > 3 × ULN (evaluados en la selección).

14. Insuficiencia renal grave (eliminación de creatinina estimada \leq 30 ml/min/1,73 m²) evaluada en la selección.

15. Diálisis continua o planificada.

20 16. Hemoglobina < 100 g/L evaluada en la selección.

17. Enfermedad tiroidea no controlada conocida o sospechada (hipo o hipertiroidismo).

18. Pérdida de visión en uno o ambos ojos debido a la neuropatía óptica isquémica no arterítica.

25 19. Tratamiento con inductores potentes del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (p. ej., carbamazepina, rifampin, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína e hipérico) \leq 28 días antes del día 1.

30 20. Tratamiento con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir) y/o inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozil) \leq 28 días antes del día 1.

21. Tratamiento con otro fármaco en fase de investigación (planificado, o tomado \leq 12 semanas antes del día 1).

35 22. Hipersensibilidad a cualquiera de los 3 tratamientos del estudio o a cualquier excipiente de sus formulaciones (lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, povidona, almidón de maíz, glicolato sódico de almidón tipo A, alcohol polivinílico, polisorbato 80, dióxido de titanio, talco, goma xantana, lecitina de soja, croscarmelosa sódica, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, triacetina, amarillo de óxido de hierro, rojo de óxido de hierro, negro de óxido de hierro, d-manitol, propilenglicol, cera de carnauba).

40 23. Embarazo, lactancia o intención de quedar embarazada durante el estudio.

24. Enfermedad concomitante potencialmente mortal, con una esperanza de vida < 12 meses.

45 25. Abuso de alcohol.

26. Cualquier factor o condición que pueda afectar el protocolo

50 La terapia concomitante prohibida incluyó:

55 1. Cualquier fármaco específico para la PAH (p. ej., ERA, PDE-5i [también si se usa para la disfunción eréctil], estimulador de guanilato ciclasa soluble, prostaciclina, análogo de la prostaciclina o agonista del receptor de prostaciclina) que no sean los 3 tratamientos del estudio hasta el EOT, excepto si se usa como terapia de rescate. Si se inicia otro fármaco específico para la PAH (y se interrumpe el tratamiento correspondiente del estudio), los sujetos permanecen en el estudio, independientemente de si están recibiendo 3, 2, 1, o ningún tratamiento del estudio.

2. Nitratos orgánicos (otros medicamentos con efectos vasodilatadores deben usarse con precaución).

60 3. Doxazosina.

4. Inductores potentes de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, rifampin, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína e hipérico) durante el tratamiento con macitentan y/o tadalafil.

65 5. Inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir, y saquinavir) durante el tratamiento con macitentan y/o tadalafil.

- 5
6. Inhibidores potentes de CYP2C8 (p. ej., gemfibrozil) durante el tratamiento con selexipag/placebo.
 7. Cualquier fármaco en fase de investigación que no sean los tres tratamientos del estudio.
 8. Programas de rehabilitación cardiopulmonar basados en el ejercicio entre la selección y la visita de la semana 26.

10 Se usarán los siguientes criterios de evaluación de seguridad:

- 15
- AE emergentes del tratamiento.
 - AE que conduzcan a la interrupción prematura de cualquiera de los tres tratamientos del estudio.
 - SAE emergentes del tratamiento.
 - Muertes emergentes del tratamiento.
 - Anomalías de laboratorio marcadas emergentes del tratamiento.
 - Cambio a partir del valor de referencia en las variables de laboratorio.
 - Cambio a partir del valor de referencia en los signos vitales.

25 Los criterios de valoración de seguridad se analizarán durante los siguientes períodos de tiempo:

- 30
- Desde el día 1 hasta el EOMOP.
 - Desde el día 1 hasta el inicio del tratamiento doble ciego (selexipag/placebo).
 - Desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento del estudio con macitentan (o hasta el EOMOP, lo que ocurra primero) + 30 días de seguimiento de seguridad.
 - Desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento del estudio con tadalafil (o hasta el EOMOP, lo que ocurra primero) + 30 días de seguimiento de seguridad.
 - Desde el inicio hasta la interrupción del tratamiento doble ciego (o hasta el EOMOP, lo que ocurra primero) más 30 días de seguimiento de seguridad.
 - Desde el EOMOP hasta el EOT más 30 días de seguimiento de seguridad.
 - El seguimiento de seguridad de 30 días.

45 **Objetivos primarios:** Comparar el efecto sobre la PVR en la semana 26 de un régimen oral triple inicial (macitentan, tadalafil, selexipag) con el de un régimen oral dual inicial (macitentan, tadalafil, placebo) en sujetos con PAH recientemente diagnosticados, sin tratamiento previo con PAH. El criterio de valoración primario fue la relación entre la semana 26 y la PVR del valor de referencia, evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho (RHC).

50 **Objetivos secundarios:** Comparar el efecto de la terapia triple inicial con la terapia doble inicial sobre la hemodinámica cardiopulmonar distinta de la RVP, la capacidad de ejercicio, y la gravedad de la enfermedad (p. ej., la FC del NYHA FC y NT-proBNP) en la semana 26, y sobre eventos de progresión de la enfermedad, seguridad y tolerabilidad hasta el EOMOP, definidos a continuación.

55 El grupo comparador recibirá lo siguiente:

- 60
- Comprimido oral de macitentan, 10 mg una vez al día.
 - Comprimido oral de tadalafil, 20 mg, uno o dos comprimidos una vez al día.
 - Comparación del placebo con el comprimido oral de selexipag, 200 µg, de uno a ocho comprimidos dos veces al día (por la mañana y por la noche).

65 Los 3 tratamientos del estudio se administran del siguiente modo:

- Día 1: Inicio de tratamiento abierto con macitentan, 10 mg una vez al día, y tratamiento abierto con tadalafil, 20 mg una vez al día.
- Día 8 ± 3: Aumento de la dosis de tadalafil a 40 mg una vez al día (en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada, definida como eliminación de creatinina > 30 y ≤ 80 ml/min/1,73 m², la titulación ascendente de tadalafil a 40 mg una vez al día debe basarse en la tolerabilidad individual).
- Día 15 ±3: Inicio del tratamiento doble ciego con selexipag o placebo, véanse los detalles a continuación. El tratamiento doble ciego debe iniciarse incluso en sujetos que hayan tenido que interrumpir previamente uno o ambos de los otros tratamientos del estudio.

La dosis inicial del doble ciego con selexipag o placebo el día 15 ± 3 es de 200 µg dos veces al día (por la mañana y por la noche). La dosis se aumenta en incrementos de 200 µg dos veces al día, usualmente a intervalos semanales (véase la Tabla 1), hasta que se alcance una dosis máxima de 1600 µg dos veces al día, o hasta que se experimenten efectos farmacológicos adversos que no puedan tolerarse o controlarse médicamente, lo que ocurra primero. En caso de que se produzcan eventos adversos típicos de la terapia con prostanoides, se recomienda no interrumpir la terapia doble ciego porque estos efectos suelen ser transitorios o manejables con un tratamiento sintomático. Si se alcanza una dosis que no puede tolerarse, la dosis debe reducirse al nivel de dosis anterior.

Duración (días de estudio, todos ± 3)	Régimen de dosis ^{1,2}	
Del día 15 al día 21	200 µg dos veces al día	(1 comprimido dos veces al día)
Del día 22 al día 28	400 µg dos veces al día	(2 comprimidos dos veces al día)
Del día 29 al día 35	600 µg dos veces al día	(3 comprimidos dos veces al día)
Del día 36 al día 42	800 µg dos veces al día	(4 comprimidos dos veces al día)
Del día 43 al día 49	1000 µg dos veces al día	(5 comprimidos dos veces al día)
Del día 50 al día 56	1200 µg dos veces al día	(6 comprimidos dos veces al día)
Del día 57 al día 63	1400 µg dos veces al día	(7 comprimidos dos veces al día)
Visita del día 64 a la semana 12	1600 µg dos veces al día	(8 comprimidos dos veces al día)

¹O la dosis máxima tolerada. Las dosis indicadas son dosis diana si se toleró el nivel de dosis anterior o si los problemas de tolerabilidad se solucionaron mediante una titulación descendente. ²Cuando se aumenta o disminuye la titulación, se recomienda tomar la primera dosis nueva por la noche.

Para los 3 tratamientos del estudio, los comprimidos deben tomarse por vía oral, con o sin alimentos. La tolerabilidad puede mejorar cuando se toma con alimentos. Los comprimidos no deben partirse, triturarse, ni masticarse, y deben tragarse con un poco de agua. Si se ha omitido una dosis, el sujeto debe tomarla lo antes posible (salvo que la siguiente dosis sea dentro de las próximas 6 horas), y después tomar la siguiente dosis a la siguiente hora programada.

Criterios de valoración exploratorios de eficacia

1. Cambios en el NT-proBNP, la 6MWD y la FC de la OMS desde el valor de referencia hasta todos los puntos temporales de recolección regular hasta el EOMOP.
2. Respuesta clínica insatisfactoria definida como el % de sujetos que cumplen al menos una de las tres condiciones siguientes, analizados en cada visita programada desde la semana 26 hasta el EOMOP:
 - a. FC III o IV de la OMS.
 - b. 6 MWD ≤ 440 m y NT-proBNP ≥ 3 × ULN.
 - c. Evento de empeoramiento clínico, como se define bajo el criterio 5 de valoración secundario de eficacia, en cualquier momento hasta la visita correspondiente.
3. Número de objetivos de tratamiento (puntuación 0 = no, o 1 = sí, por objetivo, es decir, puntuación total de 0 a 5, donde 5 representa el mejor resultado del tratamiento) alcanzados en la semana 26:
 - a. FC I o II de la OMS.

b. Índice cardíaco $> 3 \text{ l/min/m}^2$.

c. mRAP $< 8 \text{ mmHg}$.

d. 6MWD $> 440 \text{ m}$.

e. NT-proBNP $< 3 \times \text{ULN}$.

4. Número de objetivos de tratamiento, como se define en el criterio 3 de valoración de eficacia exploratorio, pero usando $2,5 \text{ l/min/m}^2$ como punto de corte alternativo para el índice cardíaco.

5. Número de objetivos de tratamiento, como se define en el criterio de valoración exploratorio de eficacia 3, pero usando $< 1800 \text{ pg/ml}$ como punto de corte alternativo para NT-proBNP.

Pruebas de laboratorio

Las siguientes se resumen como pruebas de laboratorio “generales”: Hematología, química clínica, incluidas las pruebas de hígado y hemoglobina, pruebas de coagulación y NT-proBNP.

Hematología: Hemoglobina, hematocrito, recuento de eritrocitos (recuento de reticulocitos), recuento de leucocitos con recuentos diferenciales, y recuento de plaquetas

Química clínica: La fórmula de Cockcroft-Gault se usa para estimar la eliminación de creatinina: Índice de eliminación de creatinina estimada = $(140 - \text{edad}) \times (\text{peso en kg}) \times (1,23 \text{ para hombres y } 1,04 \text{ para mujeres})$, dividido entre la creatinina sérica en $\mu\text{mol/l}$.

- Aminotransferasas (AST/ALT), fosfatasa alcalina, bilirrubina total y directa, lactato deshidrogenasa

- Creatinina, urea

- Ácido úrico (urato sérico)

- Glucosa

- Sodio, potasio, cloruro, calcio

- Proteína, albúmina

Pruebas de coagulación: Índice normalizado internacional, tiempo de protrombina, y tiempo de tromboplastina parcial activada

Biomarcadores del estrés miocárdico y de la función y estructura del ventrículo derecho: NT-proBNP y biomarcadores circulantes implicados en la función y estructura del ventrículo derecho.

Calendario de visitas

Es obligatorio realizar durante todo el estudio pruebas de laboratorio centrales mensuales (± 1 semana) de aminotransferasas hepáticas, bilirrubina total y directa, y hemoglobina. Para las pruebas mensuales, la extracción de sangre se realiza en el sitio del estudio, en un laboratorio satélite cerca de donde viva el sujeto, o mediante un servicio de flebotomía en el domicilio del sujeto.

El período de selección incluye la verificación del registro de elegibilidad (criterios de inclusión y exclusión), demografía, historial médico, RHC, examen físico, signos vitales (BP, HR), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg y pruebas de laboratorio centrales (generales, prueba de embarazo en suero, y biomarcadores); La elegibilidad de los sujetos en la selección puede determinarse alternativamente usando pruebas de laboratorio locales, siempre que el kit del laboratorio central se use en paralelo, métodos anticonceptivos utilizados, terapias anteriores, y los AE, los SAE.

La visita del día 1 (aleatorización) incluye el registro de los signos vitales (BP, FC), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg, pruebas de laboratorio central (generales), prueba de embarazo en orina, métodos anticonceptivos utilizados, terapias concomitantes, y los AE, los SAE. Al final de esta visita, los sujetos son aleatorizados a uno de los dos grupos de tratamiento. Los tratamientos del estudio con macitentan y tadalafil se dispensan a los sujetos. Se inicia el tratamiento.

La visita del día 8 (± 3 días) incluye la grabación de los AE y los SAE. Al final de esta visita, se aumenta la dosis de tadalafil.

5 La visita del día 15 (± 3 días) incluye el registro del examen físico, signos vitales (BP, HR), métodos anticonceptivos utilizados, tratamientos concomitantes, y los AE, los SAE. Al final de esta visita, el selexipag/placebo doble ciego se dispensa a los sujetos. Los sujetos inician el tratamiento y la titulación ascendente (además del tratamiento del estudio en curso, con macitentan y tadalafil)

10 La visita de la semana 12 (± 1 semana) incluye el registro del examen físico, signos vitales (BP, HR), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg, pruebas de laboratorio central (generales, prueba de embarazo en suero), métodos anticonceptivos utilizados, terapias concomitantes, y los AE, los SAE.

15 La visita de la semana 26 (± 1 semana) incluye el registro del RHC, examen físico, signos vitales (BP, HR), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg, pruebas de laboratorio central (generales, pruebas de embarazo en suero, y biomarcadores), métodos anticonceptivos utilizados, tratamientos concomitantes, y los AE, los SAE.

20 Las visitas de los meses 12, 18, 24, 30, etc. (± 2 semanas) incluyen el registro del examen físico, signos vitales (BP, HR), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg, pruebas de laboratorio central (generales, prueba de embarazo en suero), métodos anticonceptivos utilizados, tratamientos concomitantes, y los AE, los SAE.

La visita del EOMOP incluye el registro del examen físico, signos vitales (BP, HR), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg, pruebas de laboratorio central (generales, prueba de embarazo en suero), métodos anticonceptivos utilizados, terapias concomitantes, y los AE, los SAE.

25 La visita del EOT incluye el registro del examen físico, signos vitales (BP, HR), la FC de la OMS, 6MWD, índice de disnea de Borg, pruebas de laboratorio central (generales, prueba de embarazo en suero), métodos anticonceptivos utilizados, terapias concomitantes, y los AE, los SAE.

30 Todos los sujetos se someten a un seguimiento de seguridad de 30 días antes del EOS.

La visita del EOS se realiza al final del seguimiento de seguridad, es decir, entre 30 y 35 días después del EOT. La visita del EOS incluye el registro de las pruebas de embarazo (suero u orina), métodos anticonceptivos utilizados, y los AE, los SAE.

35 Información sobre el sujeto y el tratamiento

40 Se seleccionaron un total de 291 sujetos en 67 sitios de 16 países. De ellos, 247 sujetos fueron aleatorizados en una proporción de 1:1, 123 a tratamiento triple (selexipag doble ciego y macitentan y tadalafil de etiqueta abierta), y 124 a terapia doble (placebo doble ciego y macitentan y tadalafil de etiqueta abierta). La mayoría de los sujetos eran blancos (85,0 %), y el 75,7 % eran mujeres. Véase la Tabla 5. La edad media fue de 51,9 años, que variaba de 21 a 75 años.

Tabla 5: Conjunto de análisis de características demográficas: Conjunto de análisis completo			
	Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124	Total N = 247
Sexo			
Masculino	30 (24,4)	30 (24,2)	60 (24,3)
Femenino	93 (75,6)	94 (75,8)	187 (75,7)
Edad (años)			
n	123	124	247
Media	52,2	51,6	51,9
Desviación estándar	13,48	13,92	13,67
Error estándar de la media	1,22	1,25	0,87
Mediana	54,0	51,0	53,0
Q1, Q3	41,0, 63,0	40,5, 63,0	41,0, 63,0
Mín., Máx.	21, 75	21, 75	21, 75
Edad [n (%)]			

	< 18	0	0	0
	18-64	96 (78,0)	98 (79,0)	194 (78,5)
5	≥ 65	27 (22,0)	26 (21,0)	53 (21,5)
	IMC (kg/m ²)			
	n	123	124	247
10	Media	28,24	27,24	27,74
	Desviación estándar	5,165	5,559	5,379
	Error estándar de la media	0,466	0,499	0,342
15	Mediana	28,18	27,29	27,51
	Q1, Q3	24,82, 31,18	23,13, 30,22	23,99, 30,63
	Mín., Máx.	17,7, 39,9	16,3,39,9	16,3, 39,9
20	Raza [n (%)]			
	Negro o afroamericano	5 (4,1)	5 (4,0)	10 (4,0)
	Indio americano o nativo de Alaska	1 (0,8)	0	1 (0,4)
25	Nativo de Hawái o de otras islas del Pacífico	0	0	0
	Asiático	7 (5,7)	3 (2,4)	10 (4,0)
	Blanco	102 (82,9)	108 (87,1)	210 (85,0)
30	Otro	3 (2,4)	3 (2,4)	6 (2,4)
	No aplicable	0	0	0
	Faltante	5 (4,1)	5 (4,0)	10 (4,0)
35	Recalculado; Resultado: t-dem-fas (resumen demográfico; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo) (modificado del original)			

En la aleatorización, los sujetos se encontraban predominantemente en la FC III/IV de la OMS (79,8 %). Véase la Tabla 6. Los grupos de tratamiento estaban generalmente equilibrados en términos de características demográficas y valores de referencia de la enfermedad.

Tabla 6: Características de los valores de referencia de la enfermedad, incluidos los valores del conjunto de análisis del cateterismo cardíaco derecho: Conjunto de análisis completo				
		Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124	Total N = 247
45	Etiología de la PAH [n (%)]			
	PAH idiopática	53 (43,1)	62 (50,0)	115 (46,6)
50	PAH hereditaria	9 (7,3)	7 (5,6)	16 (6,5)
	PAH inducida por fármacos o toxinas	14(11,4)	6 (4,8)	20 (8,1)
	PAH asociada a	47 (38,2)	49 (39,5)	96 (38,9)
55	Enfermedad del tejido conectivo	43 (35,0)	42 (33,9)	85 (34,4)
	Infección por VIH	3 (2,4)	5 (4,0)	8 (3,2)
	Cardiopatía congénita	1 (0,8)	2 (1,6)	3 (1,2)
60	FC de la OMS (según IXRS) [n (%)]			
	Clase I-II	25 (20,3)	25 (20,2)	50 (20,2)
	Clase III-IV	98 (79,7)	99 (79,8)	197 (79,8)
65	Tiempo desde el diagnóstico inicial de la PAH (días)			

ES 2 994 089 T3

	n	123	124	247
	Media	23,9	19,8	21,9
5	Desviación estándar	32,54	26,71	29,77
	Error estándar de la media	2,93	2,40	1,89
	Mediana	14,0	12,5	13,0
10	Q1, Q3	6,0, 27,0	6,0, 25,0	6,0, 26,0
	Mín., Máx.	1, 190	1, 204	1, 204
Distancia (m) de caminata de seis minutos				
15	n	123	121	244
	Media	345,32	347,24	346,27
	Desviación estándar	121,000	116,878	118,733
20	Error estándar de la media	10,910	10,625	7,601
	Mediana	354,00	366,00	360,00
	Q1, Q3	267,00, 415,00	255,00, 432,00	258,50, 425,00
25	Mín., Máx.	51,0, 735,0	67,0, 573,0	51,0, 735,0
Resistencia vascular pulmonar (derivada), como se usa en el análisis (din*s/cm ⁵)				
	n	123	124	247
30	Media	940,3	980,2	960,3
	Desviación estándar	401,33	348,42	375,46
	Error estándar de la media	36,19	31,29	23,89
35	Mediana	880,0	932,7	897,6
	Q1, Q3	673,7, 1131,0	712,6, 1220,5	685,7, 1186,2
	Mín., Máx.	326, 3000	376, 2240	326, 3000
40	Presión arterial pulmonar media (mmHg)			
	n	123	124	247
	Media	51,8	52,4	52,1
45	Desviación estándar	9,81	11,38	10,61
	Error estándar de la media	0,88	1,02	0,68
	Mediana	52,0	52,0	52,0
50	Q1, Q3	45,0, 60,0	44,0, 59,0	44,0, 59,0
	Mín., Máx.	32, 76	26, 101	26, 101
Índice cardíaco (l/min/m ²)				
55	n	123	124	247
	Media	2,21	2,11	2,16
	Desviación estándar	0,659	0,559	0,611
60	Error estándar de la media	0,059	0,050	0,039
	Mediana	2,15	2,01	2,09
	Q1, Q3	1,73,2,56	1,69, 2,45	1,70, 2,48
65	Mín., Máx.	0,9, 5,3	1,1, 3,7	0,9, 5,3

Resultado: t-bas-fas (resumen de las características de los valores de referencia de la enfermedad; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo) (modificado del original), t-bas-o-fas (resumen de otras características valores de referencia; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo) (modificado del original), t-bas-rhc-fas (resumen de los valores de referencia de los criterios de valoración de eficacia a partir del cateterismo cardíaco derecho; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo) (modificado del original)

De los 247 sujetos aleatorizados (FAS), 1 sujeto en terapia doble no recibió ningún medicamento del estudio y, por lo tanto, no está incluido en el conjunto de análisis de seguridad. Cuatro sujetos aleatorizados a un terapia, e incluidos en el conjunto de seguridad, no recibieron tratamiento con selexipag y, por lo tanto, se incluyen en el grupo de terapia doble para los análisis de seguridad (N = 119 para el grupo de terapia triple, y N = 127 para el grupo de terapia doble).

Interrupción prematura

En general, el 24 % de los sujetos interrumpieron prematuramente la terapia doble ciego antes del EOMOP (es decir, selexipag/placebo). Véanse las Tablas 3 y 4. El motivo más frecuente de suspensión del tratamiento doble ciego fue la decisión del médico debido a un evento adverso (15 [12,6 %] sujetos en terapia triple, y 12 [9,4 %] sujetos en terapia doble), falta de eficacia/fracaso del tratamiento (3 [2,5 %] sujetos en terapia triple, y 10 [7,9 %] sujetos en terapia doble), y muerte (0 sujetos en terapia triple, y 7 [5,5 %] sujetos en terapia doble).

Tabla 3: Motivos de la interrupción prematura del estudio hasta el conjunto de análisis del EOMOP: Conjunto de análisis completo

	Terapia triple N = 123 n (%)	Terapia doble N = 124 n (%)	Total N = 247 n (%)
Sujetos que completaron la visita del EOMOP	109 (88,6)	104 (83,9)	213 (86,2)
Sujetos que se retiraron prematuramente del estudio	14 (11,4)	20 (16,1)	34 (13,8)
Motivos de la retirada prematura del estudio	2 (1,6)	9 (7,3)	11 (4,5)
Muerte			
Perdidos en el seguimiento	2 (1,6)	2 (1,6)	4 (1,6)
Decisión del sujeto	4 (3,3)	3 (2,4)	7 (2,8)
Decisión del médico	6 (4,9)	5 (4,0)	11(4,5)
Decisión del patrocinador	0	1 (0,8)	1 (0,4)

Resultado: t-pwds-fas (motivos de la interrupción prematura del estudio hasta el EOMOP; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo)

Tabla 4: Motivos de la interrupción prematura del tratamiento hasta el conjunto de análisis del EOMOP: Conjunto de seguridad

	Terapia triple N = 119 n (%)	Terapia doble N = 127 n (%)	Total N = 246 n (%)
Macitentan			
Sujetos que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio	23 (19,3)	31 (24,4)	54 (22,0)
Motivos de la interrupción prematura del tratamiento del estudio			
Muerte	1 (0,8)	6 (4,7)	7 (2,8)
Perdidos en el seguimiento	0	3 (2,4)	3 (1,2)
Criterios de interrupción del tratamiento del estudio previamente especificados	7 (5,9)	2 (1,6)	9 (3,7)
Decisión del sujeto	3 (2,5)	2 (1,6)	5 (2,0)
Relacionado con la tolerabilidad	1 (0,8)	0	1 (0,4)
Otro	2 (1,7)	2 (1,6)	4 (1,6)
Decisión del médico	12 (10,1)	17 (13,4)	29 (11,8)

	Evento adverso	10 (8,4)	13 (10,2)	23 (9,3)
	Falta de eficacia/fracaso del tratamiento	0	1 (0,8)	1 (0,4)
5	Otro	2 (1,7)	3 (2,4)	5 (2,0)
	Decisión del patrocinador	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Tadalafil				
10	Sujetos que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio	16 (13,4)	25 (19,7)	41 (16,7)
Motivos de la interrupción prematura del tratamiento del estudio				
	Muerte	0	7 (5,5)	7 (2,8)
15	Perdidos en el seguimiento	0	3 (2,4)	3 (1,2)
	Criterios de interrupción del tratamiento del estudio previamente especificados	2 (1,7)	0	2 (0,8)
20	Decisión del sujeto	3 (2,5)	2 (1,6)	5 (2,0)
	Otro	3 (2,5)	2 (1,6)	5 (2,0)
	Decisión del médico	11 (9,2)	12 (9,4)	23 (9,3)
25	Evento adverso	8 (6,7)	8 (6,3)	16 (6,5)
	Falta de eficacia/fracaso del tratamiento	1 (0,8)	1 (0,8)	2 (0,8)
	Otro	2 (1,7)	3 (2,4)	5 (2,0)
30	Decisión del patrocinador	0	1 (0,8)	1 (0,4)
Selexipag/Placebo				
35	Sujetos que interrumpieron prematuramente el tratamiento del estudio	24 (20,2)	35 (27,6)	59 (24,0)
Motivos de la interrupción prematura del tratamiento del estudio				
	Muerte	0	7 (5,5)	7 (2,8)
40	Perdidos en el seguimiento	0	1 (0,8)	1 (0,4)
	Criterios de interrupción del tratamiento del estudio previamente especificados	0	0	0
	Decisión del sujeto	3 (2,5)	1 (0,8)	4 (1,6)
45	Relacionado con la eficacia	0	1 (0,8)	1 (0,4)
	Otro	3 (2,5)	0	3 (1,2)
	Decisión del médico	21 (17,6)	26 (20,5)	47 (19,1)
50	Evento adverso	15 (12,6)	12 (9,4)	27 (11,0)
	Falta de eficacia/fracaso del tratamiento	3 (2,5)	10 (7,9)	13 (5,3)
	Otro	3 (2,5)	4 (3,1)	7 (2,8)
55	Decisión del patrocinador	0	0	0
Resultado: t-pwdt-s (motivos de la interrupción prematura del estudio hasta el EOMOP; conjunto de análisis: conjunto de análisis de seguridad)				

60 Exposición hasta el EOMOP

La Tabla 2 proporciona un resumen de la disposición de los pacientes hasta el EOMOP.

65

Tabla 2: Disposición del sujeto hasta el conjunto de análisis del EOMOP: Conjunto de análisis analizados			
	Terapia triple n	Terapia doble n	Total n
5	Sujetos analizados		291
	Sujetos aleatorizados	123	124
	Macitentan		
10	Sujetos tratados	123	123
	Los sujetos completaron el tratamiento hasta el EOMOP	96	96
	Tadalafil		
15	Sujetos tratados	123	123
	Los sujetos completaron el tratamiento hasta el EOMOP	103	102
	Selexipag/Placebo		
20	Sujetos tratados	119	120
	Los sujetos completaron el tratamiento hasta el EOMOP	95	85
25	Resultado: t-disp-scr (disposición del sujeto; conjunto de análisis: conjunto de análisis filtrados) (modificado del original)		

La duración media de la exposición al tratamiento doble ciego hasta el EOMOP fue de 477 días en la terapia triple, y de 399 días en la terapia doble. Véase la Tabla 7.

Tabla 7: Exposición a un tratamiento de estudio doble ciego (selexipag/placebo) hasta el conjunto de análisis del EOMOP: Conjunto de seguridad		
	Selexipag (N = 119)	Placebo (N = 127)
Duración del tratamiento del estudio con selexipag/placebo (días)		
35	n	119
	Media	498,5
	Desviación estándar	289,66
40	Error estándar de la media	26,55
	Mediana	477,0
	Q1, Q3	230,0, 720,0
45	Mín., Máx.	15, 1110
50	Exposición al selexipag/placebo hasta el EOT o el EOMOP, lo que ocurra primero. Resultado: t-exp-s-s (exposición a un tratamiento de estudio doble ciego (selexipag/placebo) hasta el EOMOP; conjunto de análisis: Conjunto de análisis de seguridad) (modificado del original)	

La mediana de la dosis individual de mantenimiento de selexipag fue de 1200 µg dos veces al día en la terapia triple. Véase la Tabla 8.

Tabla 8: Tratamiento la dosis del estudio doble ciego de mantenimiento individual (selexipag/placebo) hasta el conjunto de análisis del EOMOP: Conjunto de seguridad		
	Selexipag (N = 119)	Placebo (N = 127)
Dosis total de mantenimiento diario individual del tratamiento doble ciego (b.i.d) (µg)		
60	n	119
	Media	1043,7
	Desviación estándar	496,20
65	Error estándar de la media	45,49
		38,25

	Mediana	1200,0	1600,0
	Q1, Q3	600,0, 1600,0	1200,0, 1600,0
5	Mín., Máx.	0, 1600	0, 1600
	0 µg	2 (1,7)	3 (2,4)
	200 µg	9 (7,6)	3 (2,4)
10	400 µg	13 (10,9)	2 (1,6)
	600 µg	7 (5,9)	2 (1,6)
	800 µg	16 (13,4)	6 (4,7)
15	1000 µg	12 (10,1)	12 (9,4)
	1200 µg	16 (13,4)	8 (6,3)
	1400 µg	7 (5,9)	3 (2,4)
20	1600 µg	37 (31,1)	81 (63,8)
	Faltante	0	7 (5,5)
Dosis diaria total tolerada máxima del tratamiento doble ciego (b.i.d) (µg)			
25	n	119	120
	Media	1040,3	1338,3
	Desviación estándar	515,90	456,36
30	Error estándar de la media	47,29	41,66
	Mediana	1000,0	1600,0
	Q1, Q3	800,0, 1600,0	1200,0, 1600,0
35	Mín., Máx.3	0, 1600	0, 1600
	0 µg	8 (6,7)	7 (5,5)
	200 µg	6 (5,0)	1 (0,8)
40	400 µg	8 (6,7)	2 (1,6)
	600 µg	7 (5,9)	1 (0,8)
	800 µg	15 (12,6)	7 (5,5)
45	1000 µg	16 (13,4)	9 (7,1)
	1200 µg	14 (11,8)	8 (6,3)
	1400 µg	8 (6,7)	6 (4,7)
50	1600 µg	37 (31,1)	79 (62,2)
	Faltante	0	7 (5,5)
55	La dosis de mantenimiento individual y la dosis máxima tolerada se calculan cuando el paciente haya completado la titulación o haya interrumpido el tratamiento. Exposición al selexipag/placebo hasta el EOT o el EOMOP, lo que ocurra primero. Resultado: t-dos-tm-s (dosis de mantenimiento individual y dosis máxima tolerada del tratamiento de estudio doble ciego hasta el EOMOP; conjunto de análisis: conjunto de análisis de seguridad)		

Criterio de valoración primario de la eficacia:

60 No se cumplió el criterio de valoración primario: la terapia triple redujo la PVR en la semana 26 de modo similar a la terapia doble. La media geométrica ajustada por ANCOVA de la relación entre el valor de referencia y la semana 26, fue de 0,46 para la terapia triple (reducción del 54 % de la PVR) y de 0,48 para la terapia doble (reducción del 52 % de la PVR), lo que representa una relación de medias geométricas (triple sobre el doble) de 0,96 (CL al 95 %: 0.86, 1.07, p = 0.4239). Véase la Tabla 9. Las evaluaciones faltantes de la semana 26 se imputaron mediante LOCF a 11 (8,9 %) sujetos del grupo de terapia triple, y a 7 (5,6 %) sujetos del grupo de terapia doble. La mediana [Q1, Q3] de los valores de referencia de la PVR fue 880,0 [673,7, 1131,0] en el grupo de terapia triple inicial, y 932,7 [712,6, 1220,5]

en el grupo de terapia doble inicial. En la semana 26, la mediana [Q1, Q3] de la PVR fue 378,2 [272,7, 581,8] para el grupo de terapia triple inicial, y 443,7 [306,9, 585,5] para el grupo de terapia doble inicial. Cuando se interpretan estos datos, es importante tener en cuenta que una PVR > 240 din.s/cm⁵ es indicativo de hipertensión pulmonar.

Tabla 9: Relación de PVR de la semana 26 con respecto al valor de referencia (análisis primario) Conjunto de análisis: Conjunto de análisis completo		
	Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124
Número de sujetos incluidos en el análisis	123	124
Valor de referencia		
Media	940,3	980,2
Desviación estándar	401,33	348,42
Error estándar de la media	36,19	31,29
Mediana	880,0	932,7
Q1, Q3	673,7, 1131,0	712,6, 1220,5
Mín., Máx.	325,9, 3000,0	376,5, 2240,0
Semana 26		
Media	475,5	484,6
Desviación estándar	352,53	228,12
Error estándar de la media	31,79	20,49
Mediana	378,2	443,7
Q1, Q3	272,7, 581,8	306,9, 585,5
Mín., Máx.	100,0, 3000,0	114,3, 1236,4
Número total de sujetos con imputación de valores faltantes [n (%)]	11 (8,9)	7 (5,6)
por la última observación llevada a cabo	11 (8,9)	7 (5,6)
Cambio del valor de referencia a la semana 26		
Media	-464,8	-495,6
Desviación estándar	309,40	349,27
Error estándar de la media	27,90	31,37
Mediana	-421,2	-454,4
Q1, Q3	-618,2, -270,5	-696,6, -287,1
Mín., Máx.	-1718,2, 137,1	-1696,0, 358,1
Relación entre la semana 26 y el valor de referencia		
Media geométrica	0,46	0,47
CV geométrico [%]	46,8	46,1
CI al 95 % de la media geométrica	0,422, 0,494	0,437, 0,511
Relación entre la semana 26 y el valor de referencia (ajustada por modelo)		
Media LS geométrica	0,46	0,48
CI al 95 % de la media LS geométrica	0,422, 0,503	0,441, 0,526
Efecto del tratamiento: Relación de selezipag frente a placebo (ajustada por modelo)		
Relación de medias de LS geométricas	0,96	
CI al 95 % de la relación de medias de LS geométricas	0,856, 1,068	

Valor p	0,4239	
La relación de la PVR de la semana 26 y el valor de referencia, se transformó logarítmicamente (base e) y se analizó usando un ANCOVA con factores para el grupo de tratamiento, la región (según se estratifica), la clase funcional basal de la OMS (según se estratifica) y una covariable continua para la PVR logarítmica basal; Una relación selexipag/placebo < 1 favorece al grupo de tratamiento con selexipag. Resultado: t-main-fas (análisis de covarianza: Relación de la PVR de la semana 26 y el valor de referencia; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo)		

El cambio ajustado por ANCOVA desde el valor de referencia hasta la semana 26 (análisis de sensibilidad) fue de -472,1 din.s/cm⁵ para la terapia triple, y de -480,0 din.s/cm⁵ para la terapia doble, lo que representa una diferencia de tratamiento (el triple menos el doble) de 8 din.s/cm⁵ (CL al 95 %: -55,1, 71,0, p = 0,8041). Véase la Tabla 10 y las Figuras 3 y 4.

Tabla 10: Resumen de los análisis de sensibilidad del conjunto de análisis de criterios de valoración primarios: Conjunto de análisis completo		
	Relación de GM y CL al 95 %, valor p	
Análisis principal: FAS con imputación LOCF (N = 247)	0,96 (0,86, 1,07), p = 0,4239	
Análisis de sensibilidad		
Casos observados con FAS (N = 229)	0,92 (0,83, 1,02), p = 0,1026	
FAS imputado (LOCF) sin variables de estratificación en el modelo (N = 247)	0,96 (0,86, 1,07), p = 0,4196	
FAS que imputa las muertes con mayor empeoramiento en el mismo grupo (N = 247)	0,92 (0,83, 1,02), p = 0,1008	
FAS que imputa la iniciación de la terapia de rescate con prostanoides con LOCF (N = 247)	0,95 (0,85, 1,06), p = 0,3708	
FAS con múltiples imputaciones (N = 247)	0,93 (0,84, 1,02), p = 0,1217	
FAS imputado (LOCF): cambio absoluto con respecto al valor de referencia (N = 247)	8 (-55,1, 71,0), p = 0,8041	
Las relaciones GM están ajustadas por ANCOVA.		

Todos los análisis de sensibilidad/apoyo están en línea con el análisis principal. El efecto del tratamiento fue consistente en todos los subgrupos (no hubo interacción significativa entre tratamientos y subgrupos).

Criterios de valoración de eficacia secundarios clave:

El cambio del valor de referencia a la semana 26 en 6MWD fue similar en ambos grupos (media ajustada por ANCOVA = +55,0 m para la terapia triple frente a +56,4 m para la terapia doble, diferencia de medias [triple menos doble]: -1,4 m [CL al 95 %: -19,4, 16,5], p= 0.8758). Véase la Tabla 11 y la Figura 5. La mediana [Q1, Q3] de los valores de referencia de 6 MWD en metros fue de 354 [267, 415] en el grupo de terapia triple inicial, y 366 [255, 432] en el grupo inicial de terapia doble. En la semana 26, la mediana de los valores fue 405 [334, 470] en el grupo de terapia triple inicial, y 421 [338, 482] en el grupo de terapia doble inicial. 6MWD se usa en la evaluación multiparamétrica del riesgo de pacientes con PAH, y los valores de la semana 26 deben interpretarse con respecto al umbral de "riesgo bajo" establecido de 440 m.

Tabla 11: Cambio del valor de referencia a la semana 26 en el conjunto de análisis de 6 MWD: Conjunto de análisis completo		
	Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124
Número de sujetos incluidos en el análisis	123	121
Valor de referencia		
Media	345,3	347,2
Desviación estándar	121,00	116,88
Error estándar de la media	10,91	10,63
Mediana	354,0	366,0

	Q1, Q3	267,0, 415,0	255,0, 432,0
	Mín., Máx.	51,0, 735,0	67,0, 573,0
5	Semana 26		
	Media	403,9	407,2
	Desviación estándar	124,50	116,81
10	Error estándar de la media	11,23	10,62
	Mediana	405,0	421,0
	Q1, Q3	334,0, 470,0	338,0, 482,0
15	Mín., Máx.	60,0, 765,0	67,0, 634,0
	Número total de sujetos con imputación de valores faltantes [n (%)]	13 (10,6)	11(9,1)
	por la última observación llevada a cabo	13 (10,6)	11 (9,1)
20	Cambio del valor de referencia a la semana 26		
	Media	58,6	59,9
	Desviación estándar	73,38	74,65
25	Error estándar de la media	6,62	6,79
	Mediana	45,1	48,0
	Q1, Q3	9,0, 105,0	2,0, 104,0
30	Mín., Máx.	-168,0, 284,0	-99,0, 292,0
	Cambio del valor de referencia a la semana 26 (ajustado según el modelo)		
	Media LS	54,96	56,39
35	Error estándar	7,382	7,584
	CI al 95 % de la media de LS	40,419, 69,501	41,447, 71,327
	Efecto del tratamiento: Diferencia entre selezipag y placebo (ajustada según el modelo)		
40	Diferencia de la media LS	-1,43	
	Error estándar	9,120	
	CI al 95 % de la diferencia de medias de LS	-19,393, 16,538	
45	Valor p	0,8758	
50	El cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 en 6MWD, se analiza usando un modelo ANCOVA con factores para el grupo de tratamiento, región (según estratificación), clase funcional del valor de referencia de la OMS (según estratificación) y la 6MWD de valor de referencia como covariante. Salida: t-mwd-main-fas. (análisis de covarianza: Cambiar del valor de referencia a la semana 26 en una distancia de caminata de seis minutos; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo)		

El cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 en el NT-Pro BNP fue similar en ambos grupos (media geométrica ajustada por ANCOVA de la relación entre el valor de referencia y la semana 26 = 0,26 para la terapia triple [reducción del 74 %], frente a 0,25 [reducción del 75 %] para la terapia doble, relación de medias geométricas [triple sobre doble]: 1,03 [CL al 95 %: 0,77, 1,37], p = 0,8529). Véase la Tabla 12.

Tabla 12: Cambio desde el valor de referencia hasta la semana 26 en el conjunto de análisis NT-Pro BNP (ng/l): Conjunto de análisis completo		
	Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124
60	Número de sujetos incluidos en el análisis	121
65	Valor de referencia	122

	Media	2073,1	1931,9
	Desviación estándar	2387,02	2103,92
5	Error estándar de la media	217,00	190,48
	Mediana	1377,0	1237,0
	Q1, Q3	453,0, 2783,0	434,0, 2699,0
10	Mín., Máx.	66,0, 17441,0	19,0, 11201,0
Semana 26			
	Media	674,5	696,7
15	Desviación estándar	1277,32	1351,41
	Error estándar de la media	116,12	122,35
	Mediana	220,0	243,5
20	Q1, Q3	120,0, 550,0	90,0, 762,0
	Mín., Máx.	11,0, 8070,0	5,0, 9098,0
Número total de sujetos con imputación de valores faltantes [n (%)]			
25	por la última observación llevada a cabo	12 (9,9)	12 (9,8)
Cambio del valor de referencia a la semana 26			
	Media	-1398,6	-1235,2
30	Desviación estándar	1978,38	1724,41
	Error estándar de la media	179,85	156,12
	Mediana	-980,0	-700,0
35	Q1, Q3	-1959,0, -191,0	-1931,0, -87,0
	Mín., Máx.	-12772,0, 4593,0	-11145,0, 2274,0
Relación entre la semana 26 y el valor de referencia			
40	Media geométrica	0,24	0,24
	CV geométrico [%]	169,6	212,1
	CI al 95 % de la media geométrica	0,192, 0,292	0,192, 0,306
45	Relación entre la semana 26 y el valor de referencia (ajustada por modelo)		
	Media LS geométrica	0,26	0,25
	CI al 95 % de la media LS geométrica	0,206, 0,328	0,200, 0,320
50	Efecto del tratamiento: Relación de selezipag frente a placebo (ajustada por modelo)		
	Relación de medias de LS geométricas	1,03	
	CI al 95 % de la relación de medias de LS geométricas	0,770, 1,371	
55	Valor p	0,8529	
60	La relación entre la semana 26 y el valor de referencia NT-proBNP, se transforma logarítmicamente (base e) y se analiza usando un ANCOVA con factores para el grupo de tratamiento, la región (según se estratifica), y el valor de referencia; Clase funcional de la OMS (según se estratifica) y una covariante continua para el NT-proBNP logarítmico basal. Una relación selezipag/placebo < 1 favorece al grupo de tratamiento con selezipag. Resultado: t-bnp-main-fas (análisis de covarianza: Relación NT-Pro BNP (ng/l) de la semana 26 con respecto al valor de referencia; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo)		

65 La terapia triple redujo en un 41 % el riesgo de aparición de un evento de progresión de la enfermedad (adjudicado de forma centralizada) hasta el EOMOP + 7 días, en comparación con la terapia doble (índice de riesgo para la terapia triple frente a la doble 0,59, CL al 95 %, 0,32, 1,09; rango logarítmico bilateral p = 0,0867). En total, 16 (13,0 %) sujetos

en terapia triple, y 27 (21,8 %) sujetos en terapia doble, experimentaron al menos un evento. Véase la Tabla 13 en la Figura 6. El primer evento que se notificó con más frecuencia fue la “hospitalización por empeoramiento de la PAH”. Entre los pacientes con un evento, la proporción de pacientes con “hospitalización por empeoramiento de la PAH” fue del 62,5 % en el grupo de terapia triple, en comparación con el 70,4 % en el grupo de terapia doble. Ninguno de los pacientes del grupo de terapia triple murió como primer evento, en comparación con el 14,8 % de los pacientes del grupo de terapia doble.

Tabla 13: Tipo de primera progresión de la enfermedad hasta el EOMOP + 7 días Conjunto de análisis: Conjunto de análisis completo

	Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124
Sujetos en riesgo°	123 (100)	124 (100)
Sujetos con progresión-	16 (13,0)	27 (21,8)
Muerte	0	4 (14,8)
Hospitalización por empeoramiento de la PAH	10 (62,5)	19 (70,4)
Iniciación del tratamiento con prostaciclina para el empeoramiento de la PAH	1 (6,3)	2 (7,4)
Empeoramiento clínico de la PAH	5 (31,3)	2 (7,4)

Todos los eventos son juzgados por el comité de eventos clínicos. Si a un sujeto le ocurren dos eventos el mismo día, se le asigna el motivo más grave (de arriba a abajo). °Porcentaje relativo al número total de pacientes en el grupo de tratamiento. ~Porcentaje relativo al número de pacientes en riesgo. Resultado: t-prog-fas (motivo de la progresión de la enfermedad (hasta el EOMOP + 7 días); conjunto de análisis: conjunto de análisis completo)

Se observó ausencia de empeoramiento de la FC de la OMS desde el valor de referencia hasta la semana 26, en el 99,2 % de los sujetos en terapia triple, y en el 97,5 % de los sujetos en terapia doble. Véase la Tabla 14. Las probabilidades de ausencia de empeoramiento en la semana 26 fueron similares para la terapia triple, en comparación con la terapia doble (razón de probabilidades: 3,18, los CL al 95 %: 0,32, 31,82, 2-lados p = 0.3260). Cabe observar que hubo una mejora en la FC de la OMS en la semana 26 en el 53,7 % de los sujetos en terapia triple, y en el 52,4 % de los sujetos en terapia doble.

Tabla 14: Ausencia de empeoramiento desde el valor de referencia hasta la semana 26 en el conjunto de análisis de clases funcionales de la OMS: Conjunto de análisis completo

	Terapia triple N = 123		Terapia doble N = 124		Proporción de probabilidades entre los grupos de tratamiento	
La FC de la OMS en el valor de referencia	M	n (%)	M	n (%)	OR	Valor p del CI al 95 %
Excluyendo la FC IV del valor de referencia (principal)	122	121 (99,2)	119	116 (97,5)	3,175	0,317, 31,824, 0,3260
Número total de sujetos con imputación de valores faltantes [n (%)]	10 (8,2)		7 (5,9)			
por la última observación llevada a cabo	10(8,2)		7 (5,9)			
Incluyendo la FC IV del valor de referencia (principal)	123	122 (99,2)	124	119 (96,0)	5,255	0,599, 46,086 0,1342
Número total de sujetos con imputación de valores faltantes [n (%)]	10 (8,1)		7 (5,6)			
por la última observación llevada a cabo	10(8,1)		7 (5,6)			

n es el número de respondedores dentro del grupo de tratamiento; M es el número total de sujetos analizados dentro del grupo de tratamiento; El valor de p se obtiene de una prueba de cociente de verosimilitud de la diferencia entre los grupos de tratamiento; El modelo de regresión logística es: Ausencia de empeoramiento con respecto al valor de referencia = grupo de tratamiento región y clase funcional de la OMS al valor de referencia como factores; Resultado: t-abw-fas\ (regresión logística: Ausencia de empeoramiento desde el valor de referencia hasta la semana 26 en la clase funcional de la OMS; conjunto de análisis: conjunto de análisis completo) (modificado del original)

Seguridad

5 En total, 119 (100 %) sujetos del grupo de terapia triple y 123 (96,9 %) sujetos del grupo de terapia doble, experimentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE, por sus siglas en inglés) hasta el EOMOP. Véase la Tabla 15. Los TEAE más frecuentes fueron cefalea (68,9 %), diarrea (53,8 %), náuseas (47,9 %), edema periférico (37,0 %), dolor en las extremidades (30,3 %), dolor en la mandíbula (29,4 %) para el grupo de terapia triple, y dolor de cabeza (60,6 %), edema periférico (36,2 %), diarrea (31,5 %) y náuseas (25,2 %) para el grupo de terapia doble. Véase la Tabla 15. No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto al edema periférico, una reacción farmacológica adversa frecuente de los ERA y un síntoma de la enfermedad. Sin embargo, la incidencia de edema periférico (alrededor del 36 %) en ambos grupos de tratamiento fue mayor de lo esperado. Esta observación puede reflejar el desafío de ajustar los diuréticos en pacientes recientemente diagnosticados (y típicamente sin tratamiento previo diurético), al tiempo que se inician dos o tres fármacos para la PAH en un período corto de tiempo.

15 Cincuenta y un [42,9 %] sujetos en terapia triple y 40 [31,5 %] sujetos en terapia doble, experimentaron al menos un TEA grave hasta el EOMOP.

20 **Tabla 15: Los TEAE más frecuentes (al menos el 5 % en cualquier grupo de tratamiento) hasta el EOMOP según el conjunto de análisis de PT: Conjunto de seguridad**

Término preferido	Terapia triple N = 119 n (%)	Terapia doble N = 127 n (%)
Sujetos con al menos un AE	119 (100)	123 (96,9)
Dolor de cabeza	82 (68,9)	77 (60,6)
25 Diarrea	64 (53,8)	40 (31,5)
Náusea	57 (47,9)	32 (25,2)
Edema periférico	44 (37,0)	46 (36,2)
30 Dolor en una extremidad	36 (30,3)	20 (15,7)
Dolor en la mandíbula	35 (29,4)	14 (11,0)
Vómitos	30 (25,2)	15 (11,8)
35 Dispepsia	27 (22,7)	16 (12,6)
Fatiga	24 (20,2)	21 (16,5)
Disnea	21 (17,6)	23 (18,1)
40 Mialgia	21 (17,6)	19 (15,0)
Congestión nasal	21 (17,6)	23 (18,1)
Enrojecimiento	20 (16,8)	21 (16,5)
45 Artralgia	19 (16,0)	19 (15,0)
Nasofaringitis	19 (16,0)	21 (16,5)
Tos	17 (14,3)	17 (13,4)
50 Mareos	17 (14,3)	26 (20,5)
Anemia	16 (13,4)	11(8,7)
Hipopotasemia	14 (11,8)	13 (10,2)
55 Palpitaciones	14 (11,8)	11(8,7)
Infección del tracto respiratorio superior	14 (11,8)	20 (15,7)
Dolor de espalda	13 (10,9)	19 (15,0)
60 Disminución del apetito	13 (10,9)	4 (3,1)
Epistaxis	13 (10,9)	13 (10,2)
Dolor de pecho no cardíaco	12 (10,1)	6 (4,7)
65 Hipertensión arterial pulmonar	12 (10,1)	8 (6,3)

	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	11 (9,2)	18 (14,2)
	Hipotensión	11 (9,2)	8 (6,3)
5	Dolor	11 (9,2)	9 (7,1)
	Hinchazón periférica	11 (9,2)	4 (3,1)
	Pirexia	11 (9,2)	11 (8,7)
10	Aumento de la aspartato aminotransferasa	10 (8,4)	4 (3,1)
	Infección del tracto urinario	10 (8,4)	11 (8,7)
	Neumonía	9 (7,6)	6 (4,7)
15	Dolor abdominal en la parte superior	8 (6,7)	7 (5,5)
	Aumento de la alanina aminotransferasa	8 (6,7)	4 (3,1)
	Estreñimiento	8 (6,7)	9 (7,1)
20	Disminución de la hemoglobina	8 (6,7)	6 (4,7)
	Anemia por deficiencia de hierro	8 (6,7)	2 (1,6)
	Espasmos musculares	8 (6,7)	7 (5,5)
25	Dolor musculoesquelético	8 (6,7)	1 (0,8)
	Dolor orofaríngeo	8 (6,7)	2 (1,6)
	Parestesia	8 (6,7)	1 (0,8)
30	Hinchazón de la cara	8 (6,7)	2 (1,6)
	Ansiedad	7 (5,9)	5 (3,9)
	Malestar torácico	7 (5,9)	9 (7,1)
35	Escalofríos	7 (5,9)	2 (1,6)
	Influenza	7 (5,9)	7 (5,5)
	Insomnio	7 (5,9)	5 (3,9)
40	Distensión abdominal	6 (5,0)	3 (2,4)
	Dolor abdominal	6 (5,0)	6 (4,7)
	Bronquitis	6 (5,0)	6 (4,7)
45	Dolor en el pecho	6 (5,0)	3 (2,4)
	Hipoestesia	6 (5,0)	1 (0,8)
	Hipoxia	6 (5,0)	8 (6,3)
50	Erupción cutánea	6 (5,0)	8 (6,3)
	Insuficiencia ventricular derecha	6 (5,0)	10 (7,9)
	Aumento de peso	5 (4,2)	7 (5,5)
55	Retención de líquidos	4 (3,4)	7 (5,5)
60	Los términos preferidos se basan en la versión 22.0 de MedDRA; Se resumen los eventos adversos con la presentación entre el inicio de la primera dosis del medicamento del estudio y la última dosis del medicamento del estudio +30 días (o el EOMOP, lo que ocurra primero). Resultado: t-teae-freq-s (incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento más frecuentes [al menos el 5 % en cualquier grupo de tratamiento] hasta el EOMOP, por término preferido; conjunto de análisis: Conjunto de análisis de seguridad)		

Tabla 16: Los TEAE hasta el EOMOP por riesgo importante identificado o potencial según el actual conjunto de análisis de RMP Upravi de la UE: Conjunto de seguridad (sujetos tratados con al menos una dosis de selezipag/placebo)

ES 2 994 089 T3

Riesgo identificado o potencial	Término preferido	Selexipag N = 119 n (%)	Placebo N = 120 n (%)
5	Sujetos con al menos un AE de riesgo identificado o potencial	59 (49,6)	48 (40,0)
	Anemia	30 (25,2)	16 (13,3)
	Anemia	15 (12,6)	9 (7,5)
	Disminución de la hemoglobina	8 (6,7)	5 (4,2)
10	Anemia por deficiencia de hierro	8 (6,7)	2 (1,7)
	Anemia microcítica	2 (1,7)	0
	Anemia por pérdida de sangre	1 (0,8)	0
15	Disminución del hematocrito	1 (0,8)	1 (0,8)
	Disminución del recuento de glóbulos rojos	1 (0,8)	0
	Anemia de una enfermedad crónica	0	1 (0,8)
20	Eventos de sangrado	26 (21,8)	23 (19,2)
	Epistaxis	11 (9,2)	10 (8,3)
	Hemorragia gastrointestinal	4 (3,4)	2 (1,7)
25	Hematoma	2 (1,7)	2 (1,7)
	Metrorragia	2 (1,7)	1 (0,8)
	Hemorragia gastrointestinal superior	2 (1,7)	0
30	Anemia por pérdida de sangre	1 (0,8)	0
	Hemorragia conjuntival	1 (0,8)	1 (0,8)
	Contusión	1 (0,8)	1 (0,8)
35	Hemorragia de pólipos gastrointestinales	1 (0,8)	0
	Hemorragia gingival	1 (0,8)	1 (0,8)
	Hematoquecia	1 (0,8)	1 (0,8)
40	Hemoptisis	1 (0,8)	1 (0,8)
	Hemorragia hemorroidal	1 (0,8)	0
	Telangiectasia hemorrágica hereditaria	1 (0,8)	0
45	Melaena	1 (0,8)	0
	Menorragia	1 (0,8)	1 (0,8)
	Hemorragia vaginal	1 (0,8)	1 (0,8)
50	Rotura vascular	1 (0,8)	0
	Hemorragia anal	0	1 (0,8)
	Ampolla de sangre	0	1 (0,8)
55	Contusión ósea	0	1 (0,8)
	Hematoma de la pared torácica	0	1 (0,8)
	Hematemesis	0	1 (0,8)
60	Quiste ovárico hemorrágico	0	1 (0,8)
	Hemorragia procedimental	0	1 (0,8)
	Hemorragia rectal	0	1 (0,8)
65	Hipotensión	10 (8,4)	7 (5,8)

ES 2 994 089 T3

	Hipotensión	9 (7,6)	6 (5,0)
	Hipotensión ortostática	1 (0,8)	1 (0,8)
5	Disminución de la presión arterial diastólica	0	1 (0,8)
	Alteración de la función renal/insuficiencia renal aguda	10 (8,4)	4(3,3)
	Lesión renal aguda	4 (3,4)	1 (0,8)
10	Aumento de la creatinina en sangre	3 (2,5)	2(1,7)
	Disminución del índice de filtración glomerular	1 (0,8)	0
	Insuficiencia prerrenal	1 (0,8)	0
15	Insuficiencia renal	1 (0,8)	0
	Insuficiencia renal	1 (0,8)	1 (0,8)
	Nefropatía tóxica	0	1 (0,8)
20	Efectos oftalmológicos asociados al sistema vascular retiniano	5 (4,2)	8 (6,7)
	Visión borrosa	2 (1,7)	4 (3,3)
	Ceguera	1 (0,8)	0
25	Fotopsia	1 (0,8)	0
	Vasculitis retiniana	1 (0,8)	0
	Flotadores vítreos	1 (0,8)	1 (0,8)
30	Discapacidad visual	0	3 (2,5)
	Enfermedad venooclusiva pulmonar asociada a edema pulmonar	2 (1,7)	0
	Edema pulmonar	1 (0,8)	0
35	Enfermedad venooclusiva pulmonar	1 (0,8)	0
	Alteraciones gastrointestinales que indican intususcepción intestinal (que se manifiestan como íleo u obstrucción)	1 (0,8)	0
	Obstrucción del intestino delgado	1 (0,8)	0
40	Neoplasias cutáneas no melanomatosas dependientes de la luz	1 (0,8)	1 (0,8)
	Carcinoma de células basales	1 (0,8)	0
	Carcinoma de células escamosas de piel	0	1 (0,8)
45	Eventos cardiovasculares adversos graves (MACE)	1 (0,8)	5 (4,2)
	Ataque isquémico transitorio	1 (0,8)	0
	Paro cardíaco	0	2 (1,7)
50	Infarto cerebral	0	1 (0,8)
	Ictus embólico	0	1 (0,8)
	Hemiparesia	0	1 (0,8)
55	Ictus isquémico	0	1 (0,8)
	Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,8)
	Muerte súbita	0	1 (0,8)
60	Aumento de la troponina	0	1 (0,8)
	Errores de medicación	1 (0,8)	0
	Sobredosis accidental	1 (0,8)	0
65	Hipertiroidismo	0	1 (0,8)

Trastorno tiroideo	0	1 (0,8)
--------------------	---	---------

La búsqueda de términos de riesgo potencial y los términos preferidos se basan en la versión 22.0 de MedDRA. Se resumen los eventos adversos emergentes del tratamiento que comenzaron entre el inicio de la primera dosis de selezipag/placebo y la última dosis de selezipag/placebo a los 30 días (o el EOMOP, lo que ocurra primero). Resultado: t-sel-teae-rsk-s (incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento con selezipag hasta el EOMOP por riesgo importante identificado o potencial y término preferido; conjunto de análisis: conjunto de análisis de seguridad, sujetos tratados con al menos una dosis de selezipag/placebo)

Se notificaron casos de TEAE que condujeron a la interrupción prematura del tratamiento doble ciego en 19 (16,0 %) sujetos del grupo de terapia triple, y en 17 (14,2 %) sujetos del grupo de terapia doble. Véase la Tabla 17.

Tabla 17: Los AE condujeron a la interrupción de selezipag/placebo hasta el EOMOP, mediante un conjunto de análisis SOC y PT: Conjunto de seguridad (sujetos tratados con al menos una dosis de selezipag/placebo)

Clase de órganos del sistema Término preferido	Terapia triple N = 119 n (%)	Terapia doble N = 127 n (%)
Sujetos con al menos un AE	19 (16,0)	17 (14,2)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	8 (6,7)	6 (5,0)
Hipertensión arterial pulmonar	5 (4,2)	6 (5,0)
Insuficiencia respiratoria aguda	1 (0,8)	0
Disnea	1 (0,8)	0
Hipoxia	1 (0,8)	0
Trastornos cardíacos	4 (3,4)	3 (2,5)
Insuficiencia ventricular derecha	2 (1,7)	2 (1,7)
Insuficiencia ventricular izquierda	1 (0,8)	0
Derrame pericárdico	1 (0,8)	0
Palpitaciones	0	1 (0,8)
Trastornos hepatobiliares	2 (1,7)	0
Insuficiencia hepática	1 (0,8)	0
Trastorno hepático	1 (0,8)	0
Trastornos del sistema nervioso	2 (1,7)	1 (0,8)
Dolor de cabeza	2 (1,7)	0
Mareos	0	1 (0,8)
Trastornos gastrointestinales	1 (0,8)	1 (0,8)
Náusea	1 (0,8)	0
Hemorragia gastrointestinal	0	1 (0,8)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales	1 (0,8)	0
Sobredosis intencional	1 (0,8)	0
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	1 (0,8)	0
Carcinoma de células escamosas de la lengua	1 (0,8)	0
Trastornos psiquiátricos	1 (0,8)	0
Esquizofrenia	1 (0,8)	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1 (0,8)	1 (0,8)
Hiperhidrosis	1 (0,8)	0

	Eritema	0	1 (0,8)
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	0	2 (1,7)
5	Edema	0	1 (0,8)
	Muerte cardíaca súbita	0	1 (0,8)
	Infecciones e infestaciones	0	1 (0,8)
10	Sepsis	0	1 (0,8)
	Investigaciones	0	2 (1,7)
	Aumento de la enzima hepática	0	1 (0,8)
15	Prueba de presión intraocular	0	1 (0,8)
	Trastornos vasculares	0	1 (0,8)
	Inestabilidad hemodinámica	0	1 (0,8)
20	Las clases de órganos del sistema y los términos preferidos se basan en la versión 22.0 de MedDRA. Se resumen los eventos adversos emergentes del tratamiento que conducen a la interrupción del selexipag/placebo, que comienzan entre el inicio de la primera dosis del medicamento del estudio y la última dosis del medicamento del estudio + 30 días (o el EOMOP, lo que ocurra primero); Resultado: t-teae-dc-soc-s-s (incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento que condujeron a la interrupción de selexipag/placebo hasta el EOMOP, por clase de órganos del sistema primario y término preferido; conjunto de análisis: conjunto de análisis de seguridad, sujetos tratados con al menos una dosis de selexipag/placebo)		
25			

Once sujetos murieron durante el estudio hasta el EOMOP (2 en terapia triple y 9 en terapia doble). Véase la Tabla 18.

30	Tabla 18: Muertes en el estudio hasta el EOMOP según el conjunto de análisis SOC: Conjunto de seguridad		
	Término preferido para la clase de órganos del sistema	Terapia triple N = 119 n (%)	Terapia doble N = 127 n (%)
35	Sujetos que murieron	2 (1,7)	9 (7,1)
	Trastornos cardíacos	1 (0,8)	2 (1,6)
	Insuficiencia ventricular derecha	1 (0,8)	1 (0,8)
40	Paro cardíaco	0	1 (0,8)
	Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	1 (0,8)	2 (1,6)
	Insuficiencia respiratoria	1 (0,8)	0
45	Insuficiencia respiratoria aguda	0	1 (0,8)
	Enfermedad venoclusiva pulmonar	0	1 (0,8)
	Trastornos gastrointestinales	0	1 (0,8)
50	Hemorragia gastrointestinal	0	1 (0,8)
	Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	0	1 (0,8)
	Muerte cardíaca súbita	1 (0,8)	0
55	Infecciones e infestaciones	0	1 (0,8)
	Sepsis	0	1 (0,8)
	Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales	0	1 (0,8)
60	Toxicidad para diversos agentes	0	1 (0,8)
	Trastornos del sistema nervioso	0	1 (0,8)
65	Accidente cerebrovascular hemorrágico	0	1 (0,8)

Las clases de órganos del sistema y los términos preferidos se basan en la versión 22.0 de MedDRA. Se resumen todas las muertes entre el día 1 y el EOMOP. Resultado: t-dth-soc-s (estudio de las muertes hasta el EOMOP por clase de órganos del sistema primario y término preferido; conjunto de análisis: Conjunto de análisis de seguridad)

Quince [12,8 %] sujetos en terapia triple y 11 [9,1 %] sujetos en terapia doble, experimentaron al menos una anomalía en las pruebas hepáticas emergente del tratamiento (AST o ALT \geq 3 ULN) hasta el EOMOP. Véase la Tabla 19. En el grupo triple inicial se observaron dos casos con un aumento de AST/ALT \geq 3xULN asociado a una bilirrubina total $>$ 2xULN. Se notificaron MACE en 1 paciente del grupo de terapia triple y en 5 pacientes del grupo de terapia doble inicial.

Tabla 19: Valores de laboratorio notables emergentes del tratamiento para la seguridad hepática hasta el conjunto de análisis del EOMOP: Conjunto de seguridad

Anomalía de laboratorio	Terapia triple N = 119 n (%)	Terapia doble N = 127 n (%)
ALT \geq 3*ULN	14/117 (12,0)	7/121 (5,8)
AST \geq 3*ULN	13/117 (11,1)	9/121 (7,4)
ALT o AST \geq 3 *ULN	15/117 (12,8)	11/121 (9,1)
ALT o AST \geq 3*ULN + $<$ 5*ULN	14/117 (12,0)	10/121 (8,3)
ALT o AST \geq 5*ULN + $<$ 8*ULN	8/117 (6,8)	6/121 (5,0)
ALT o AST \geq 8*ULN	5/117 (4,3)	3/121 (2,5)
ALT o AST \geq 3*ULN + TBIL $>$ 2*ULN#	2/114 (1,8)	0/121

Al mismo tiempo que ALT o AST \geq 3*ULN. n es el número de sujetos con valores anormales. N es el número total de sujetos del grupo de tratamiento. n es el número de sujetos en riesgo en los que no faltan valores; Se resumen las anomalías notificadas entre la primera dosis del medicamento del estudio y la última dosis del medicamento del estudio +30 días (o el EOMOP, lo que ocurra primero).

Las frecuencias muestran el número de sujetos con una anomalía definida notificada al menos una vez después del valor de referencia; Resultado: t-lb-abn-spec-s (incidencia de valores de laboratorio notables emergentes del tratamiento para la seguridad hepática hasta el EOMOP; conjunto de análisis: Conjunto de análisis de seguridad)

Resumen

En un análisis exploratorio, *post-hoc* del tiempo hasta la muerte, la terapia triple inicial redujo el riesgo de muerte en un 77 % (los CL al 95 %: -4, 95), en comparación con la terapia doble inicial. Basado en los datos disponibles, el selezipag, como parte del régimen de terapia triple inicial, se toleró bien, y el perfil de seguridad fue coherente con el de los ensayos anteriores.

(i) Eficacia a corto plazo

En resumen, los cambios desde el inicio hasta la semana 26 en los parámetros hemodinámicos y funcionales, fueron grandes y similares en los dos grupos de tratamiento. Estos resultados respaldan la eficacia del macitentan en combinación con el tadalafil, en pacientes con PAH recientemente diagnosticados.

(ii) Eficacia a largo plazo

La eficacia a largo plazo de la terapia triple inicial frente a la doble inicial se evaluó por el tiempo hasta el primer evento de progresión de la enfermedad hasta el EOMOP + 7 días. La terapia triple inicial redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en un 41 %, en comparación con la terapia doble (Figura 6). En total, 16 (13,0 %) pacientes del grupo de terapia triple y 27 (21,8 %) pacientes del grupo de terapia doble, experimentaron un evento de progresión de la enfermedad. Estos resultados a favor de la combinación triple inicial se debieron a un menor número de “hospitalizaciones por empeoramiento de la PAH” y de “muertes por cualquier causa”.

Análisis *post-hoc* adicionales

Se realizaron análisis *post-hoc* adicionales del estudio del Ejemplo 1.

A. Tiempo hasta el primer evento de progresión de la enfermedad

Se evaluó el tiempo hasta el primer evento de progresión de la enfermedad en un paciente. Por ejemplo, se analizó el tiempo desde el primer evento de progresión de la enfermedad hasta la primera interrupción del tratamiento de cualquiera de los tres medicamentos del estudio. Véase la Figura 7. En las Figuras 8 y 8A se muestra el tiempo hasta la muerte por PAH o la hospitalización, debido a un empeoramiento de la PAH hasta el EOMOP (y el EOMOP + 7

días); el tiempo hasta la muerte o la primera hospitalización (todas las causas) hasta el EOMOP (y el EOMOP + 7 días), se muestra en las Figuras 9 y 9A; y el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte (todas las causas) hasta el EOMOP, se muestra en la Figura 10.

5 B. Tiempo para todos los eventos de progresión de la enfermedad

También se analizó el número acumulado de eventos de progresión de la enfermedad hasta el EOMOP + 7 días. Véase la Tabla 20 y la Figura 25.

10

Tabla 20: Resumen de todos los eventos de progresión de la enfermedad hasta el EOMOP + 7 días, conjunto de análisis completo		
Eventos de progresión de la enfermedad	Terapia triple inicial N = 123	Terapia doble inicial N = 124
Número de sujetos con al menos 1 evento	16	27
Número de sujetos con al menos 2 eventos	11	15
Número de sujetos con al menos 3 eventos	3	10
Número total de eventos confirmados por la CEC	31	67
Número total de		
Muertes	2	9
Hospitalización por empeoramiento de la PAH	14	34
Iniciación del tratamiento con prostaciclina para el empeoramiento de la PAH	7	16
Empeoramiento clínico de la PAH	8	8
Modelo Andersen-Gill		
Coefficiente de riesgo CI al 95 %		0,459 (0,237, 0,888)

35 En general, estos resultados muestran que la terapia de combinación triple disminuye la reocurrencia de los eventos de progresión de la enfermedad.

También se analizó el número acumulado de muertes por PAH o de hospitalizaciones, por empeoramiento de la PAH hasta el EOMOP + 7 días. Véase la Tabla 21.

40

Tabla 21: Resumen de todas las hospitalizaciones recurrentes por la PAH hasta el EOMOP, conjunto completo de análisis		
Eventos de progresión de la enfermedad	Terapia triple inicial N = 123	Terapia doble inicial N = 124
Número de sujetos con al menos 1 hospitalización	13	22
Número de sujetos con al menos 2 hospitalizaciones	2	10
Número de sujetos con al menos 3 hospitalizaciones	0	5
Número total de eventos confirmados por la CEC	15	38
Número total de		
Muertes (contabilizadas como hospitalización)	1	4
Hospitalización	14	34
Modelo Andersen-Gill		
Coefficiente de riesgo CI al 95 %		0,387 (0,186, 0,808)

60

En general, estos resultados muestran que la terapia de combinación triple reduce la reocurrencia de la hospitalización por PAH.

65 C. Progresión de la enfermedad basada en parámetros hemodinámicos

Se realizaron análisis adicionales de la progresión de la enfermedad en base a los parámetros hemodinámicos del paciente (hasta el EOMOP + 7 días). Véase la Figura 11: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por PVR mediana al valor de referencia (PVR del paciente < 888 $\text{din}^*\text{s}/\text{cm}^5$), y Figura 12: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por PVR mediana al valor de referencia (PVR del paciente $\geq 888 \text{ din}^*\text{s}/\text{cm}^5$); Figura 13: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por mPAP al valor de referencia (mPAP del paciente < 52 mmHg), y Figura 14: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por mPAP al valor de referencia (mPAP del paciente $\geq 52 \text{ mmHg}$); Figura 15: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por mRAP mediana al valor de referencia (mRAP del paciente < 8 mmHg), y Figura 16: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por mRAP mediana (mRAP del paciente $\geq 8 \text{ mmHg}$); Figura 17: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por CI al valor de referencia (CI del paciente $\geq 2,1 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$), y Figura 18: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por CI al valor de referencia (CI del paciente < 2,1 $\text{l}/\text{min}/\text{m}^2$); Figura 19: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por NT-proBNP mediana al valor de referencia (NT-proBNP del paciente < 1360 ng/L), y Figura 20: tiempo hasta la progresión de la enfermedad por la mediana de NT-proBNP al valor de referencia (NT-proBNP del paciente $\geq 1360 \text{ ng}/\text{l}$).

En general, estos resultados muestran que, independientemente de la gravedad hemodinámica cardiopulmonar al valor de referencia, se observa una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad con la combinación triple frente a la combinación doble.

Ejemplo 2

Se realizaron análisis *post hoc* adicionales del estudio del Ejemplo 1, incluidos los realizados hasta el EOS. Véanse, p. ej., las Figuras 21-26.

Tabla 22: Exposición a todos los tratamientos hasta el EOS

	Terapia triple inicial N = 119	Terapia doble inicial N = 127
Duración del tratamiento del estudio, semanas, mediana (rango)		
Macitentan (etiqueta abierta)	84,9 (5,1, 188)	82,9 (0,6, 189,6)
Tadalafil (etiqueta abierta)	95,7 (4,4, 188)	90 (0,6, 189,6)
Selexipag (doble ciego)	89,7 (2,1, 186,1)	N/A
Placebo (doble ciego)*	N/A	77,6 (0,4, 171)

*N = 120 para placebo; 4 pacientes aleatorizados a la terapia triple inicial no recibieron selexipag, y se encuentran en el grupo doble inicial, y 1 paciente aleatorizado al grupo de terapia doble inicial no recibió ningún medicamento para el estudio, y se excluyó.

Tabla 23: Progresión de la enfermedad Eventos recurrentes hasta el EOS

	Terapia triple N = 123	Terapia doble N = 124
Número de sujetos con al menos 1 evento	21	31
Número de sujetos con al menos 2 eventos	14	18
Número de sujetos con al menos 3 eventos	5	12
Número total de eventos confirmados por la CEC	46	84
Número total de		
Muerte	4	12
Hospitalización por empeoramiento de la PAH	21	41
Iniciación del tratamiento con prostaciclina para el empeoramiento de la PAH	9	18
Empeoramiento clínico de la PAH	12	13
Tiempo acumulado de estudio hasta el EOMOP + 7 días (años)	244,0	240,0
Modelo binomial negativo		

	Índice anualizado medio de eventos de progresión de la enfermedad	0,239	0,575
	CI al 95 % de la media	0,128, 0,449	0,307, 1,077
5	Reducción relativa	0,416	
	CI al 95 % de la reducción relativa	0,173, 0,997	
10	CI = intervalo de confianza. Todos los eventos son juzgados por el comité de eventos clínicos. Si se produjeron varios eventos el mismo día, se consideran eventos separados		

**Tabla 24: Eventos de progresión de la enfermedad (TODOS, los primeros y los posteriores) hasta el EOMOP
Terapia triple inicial frente a terapia doble inicial: Reducción de índice 61 %
Relación de índice: 0,39; CI al 95 % (0,15, 1,00)**

	Terapia triple inicial N = 123	Terapia doble inicial N = 124	
15			
20	Índice anualizado medio de eventos de progresión de la enfermedad* (CI al 95 %)	0,224 (0,112 a 0,448)	0,577 (0,295 a 1,127)
	Modelo binomial negativo. *Número total de eventos de progresión de la enfermedad/tiempo acumulado de estudio (años).		

**Tabla 25: Eventos de progresión de la enfermedad (TODOS, los primeros y los posteriores) hasta el EOS
Terapia triple inicial frente a terapia doble inicial: Reducción de índice 58 %
Relación de índice: 0,42; CI al 95 % (0,17, 1,00)**

	Terapia triple inicial N = 123	Terapia doble inicial N = 124	
25			
30	Índice anualizado medio de eventos de progresión de la enfermedad* (CI al 95 %)	0,239 (0,128 a 0,449)	0,575 (0,307 a 1,077)
	Modelo binomial negativo. *Número total de eventos de progresión de la enfermedad/tiempo acumulado de estudio (años).		

Tabla 26: Resumen de los AE hasta el EOMOP o el EOS

AE emergentes del tratamiento*, n (%)	Terapia triple inicial N = 119		Terapia doble inicial N = 127		
	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS	
40					
Pacientes con ≥ 1 AE	119 (100)	119 (100)	123 (96,9)	124 (97,6)	
Pacientes con ≥ 1 AE grave	51 (42,9)	58 (48,7)	40 (31,5)	48 (37,8)	
45	Pacientes con ≥ 1 AE que provocan la interrupción del tratamiento del estudio doble ciego	19 (16,0)	20 (16,8)	17 (14,2)**	18 (15,0)
50	Conjunto de seguridad; *Eventos adversos emergentes del tratamiento que comienzan entre el inicio de la primera dosis del medicamento del estudio y la última dosis del medicamento del estudio + 30 días (o el EOMOP, lo que ocurra primero) **El denominador es 120.				

Tabla 27: Los TEAE más frecuentes (al menos el 25 % en cualquier grupo de tratamiento) hasta el EOS según PT

	Terapia triple inicial N = 119		Terapia doble inicial N = 127		
Pacientes con AE más frecuentes**, n (%)	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS	
55					
Dolor de cabeza	82 (68,9)	83 (69,7)	77 (60,6)	78 (61,4)	
60	Diarrea	64 (53,8)	66 (55,5)	40 (31,5)	41 (32,3)
Náusea	57 (47,9)	57 (47,9)	32 (25,2)	34 (26,8)	
Edema periférico	44 (37,0)	45 (37,8)	46 (36,2)	46 (36,2)	
65	Dolor en una extremidad	36 (30,3)	37 (31,1)	20 (15,7)	24 (18,9)

Tabla 27: Los TEAE más frecuentes (al menos el 25 % en cualquier grupo de tratamiento) hasta el EOS según PT

	Terapia triple inicial N = 119		Terapia doble inicial N = 127	
Pacientes con AE más frecuentes**, n (%)	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
Dolor en la mandíbula	35 (29,4)	35 (29,4)	14 (11,0)	15 (11,8)
Vómitos	30 (25,2)	30 (25,2)	15 (11,8)	16 (12,6)

Conjunto de análisis de seguridad (todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de cualquier tratamiento);
 **Los AE se presentan en al menos el 25 % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento. AE: evento adverso.

Tabla 28: Muertes

AE emergentes del tratamiento*, n (%)	Terapia triple inicial N = 119		Terapia doble inicial N = 127	
Muertes, n (%)	EOMOP	EOS	EOMOP	EOS
	2 (1,7)	4 (3,4)	9 (7,1)	12 (9,4)

Conjunto de seguridad *Eventos adversos emergentes del tratamiento que comienzan entre el inicio de la primera dosis del medicamento del estudio y la última dosis del medicamento del estudio + 30 días (o el EOMOP/EOS, lo que ocurra primero)

Resumen del análisis

El análisis exploratorio del tiempo hasta la progresión de la enfermedad indicó una señal de un mejor resultado a largo plazo con la terapia oral triple inicial frente a la terapia oral doble inicial (observada en el EOMOP [análisis principal] y el EOS [análisis de apoyo]). Los análisis *post hoc*, incluida la evaluación de todos los eventos de progresión de la enfermedad, son coherentes con este hallazgo (observado en el EOMOP [análisis principal] y en el EOS [análisis de apoyo]).

Estos resultados muestran que la terapia triple inicial redujo el riesgo de muerte en un 68 % hasta el final del estudio, en comparación con la terapia doble inicial. Véase la Figura 24. Estos resultados también muestran que la terapia triple inicial redujo el tiempo de progresión de la enfermedad hasta el final del estudio en un 36 %, en comparación con la terapia doble inicial. Véase la Figura 22.

Las observaciones de seguridad para el análisis del EOS son coherentes con los hallazgos del EOMOP.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.
- 10 2. Macitentan para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el macitentan es parte de una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag y, además, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.
- 15 3. Tadalafil para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el tadalafil es parte de una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag y, además, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.
- 20 4. Selexipag para usar en la reducción del riesgo de progresión de la enfermedad en un paciente con hipertensión arterial pulmonar (PAH), en donde el selexipag es parte de una terapia de combinación triple inicial de macitentan, tadalafil y selexipag y, además, en donde el macitentan y el tadalafil se inician el día 1, y el selexipag se inicia el día 15 ± 3 días.
- 25 5. La terapia de combinación triple inicial para usar según la reivindicación 1, el macitentan para usar según la reivindicación 2, el tadalafil para usar según la reivindicación 3, o el selexipag para usar según la reivindicación 4, en donde el riesgo reducido de progresión de la enfermedad es relativo a una población de pacientes con PAH, que recibe una terapia de combinación doble inicial del macitentan y el tadalafil.
- 30 6. La terapia de combinación triple inicial para usar según las reivindicaciones 1 o 5, el macitentan para usar según las reivindicaciones 2 o 5, el tadalafil para usar según las reivindicaciones 3 o 5, o el selexipag para usar según las reivindicaciones 4 o 5, en donde el paciente no ha recibido tratamiento previo para la PAH.
- 35 7. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 5 o 6, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 o 6, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, 5 o 6, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, 5 o 6, en donde el diagnóstico inicial de PAH del paciente se realiza dentro de los seis meses posteriores al comienzo de la terapia de combinación triple inicial.
- 40 8. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 7, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 7, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 7, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 7, en donde el paciente tiene:
 - 45 (i) una hipertensión arterial pulmonar media (mPAP) superior o igual a aproximadamente 25 mmHg en reposo, una presión en cuña arterial pulmonar media (PAWP) inferior o igual a aproximadamente 15 mmHg, y una resistencia vascular pulmonar (PVR) superior o igual a aproximadamente 240 din s/cm⁵, al comienzo del tratamiento de combinación triple inicial; y/o
 - (ii) una distancia de caminata de 6 minutos (6MWD) superior o igual a unos 50 metros al comienzo de la terapia de combinación triple inicial.
- 50 9. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 8, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 8, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 8, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 8, en donde el macitentan se formula para su administración en una cantidad de aproximadamente 10 mg una vez al día.
- 55 10. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 9, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 9, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 9, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 9, en donde el tadalafil está formulado para su administración en una cantidad de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg, una vez al día.
- 60 11. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 10, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 10, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 10, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 10, en donde el tadalafil se formula para su administración en una cantidad de aproximadamente 40 mg una vez al día.
- 65

- 5 12. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 11, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 11, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 11, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 11, en donde el selexipag está formulado para su administración en una cantidad de aproximadamente 200 µg a aproximadamente 1600 µg, dos veces al día.
- 10 13. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 12, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 12, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 12, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 12, en donde cada uno del macitentan, el tadalafil, y el selexipag están formulados para administración oral en forma de uno o más comprimidos.
- 15 14. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 12, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 12, el tadalafil para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 12, o el selexipag para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 12, en donde el macitentan y el tadalafil están formulados para su administración oral en forma de un único comprimido, y el selexipag está formulado para su administración oral en forma de uno o más comprimidos separados.
- 20 15. La terapia de combinación triple inicial, el macitentan, el tadalafil o el selexipag, para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 14, en donde la terapia de combinación triple inicial redujo el riesgo de progresión de la enfermedad en aproximadamente el 30 al 40 % en relación con la terapia de combinación doble inicial.
- 25 16. La terapia de combinación triple inicial para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 1, o 5 a 15, el macitentan para usar según una cualquiera de las reivindicaciones 2, o 5 a 15, el tadalafil para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 3, o 5 a 15, o el selexipag para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 4, o 5 a 15, en donde la progresión de la enfermedad comprende la hospitalización por empeoramiento de la PAH, empeoramiento clínico de la PAH, o la muerte.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

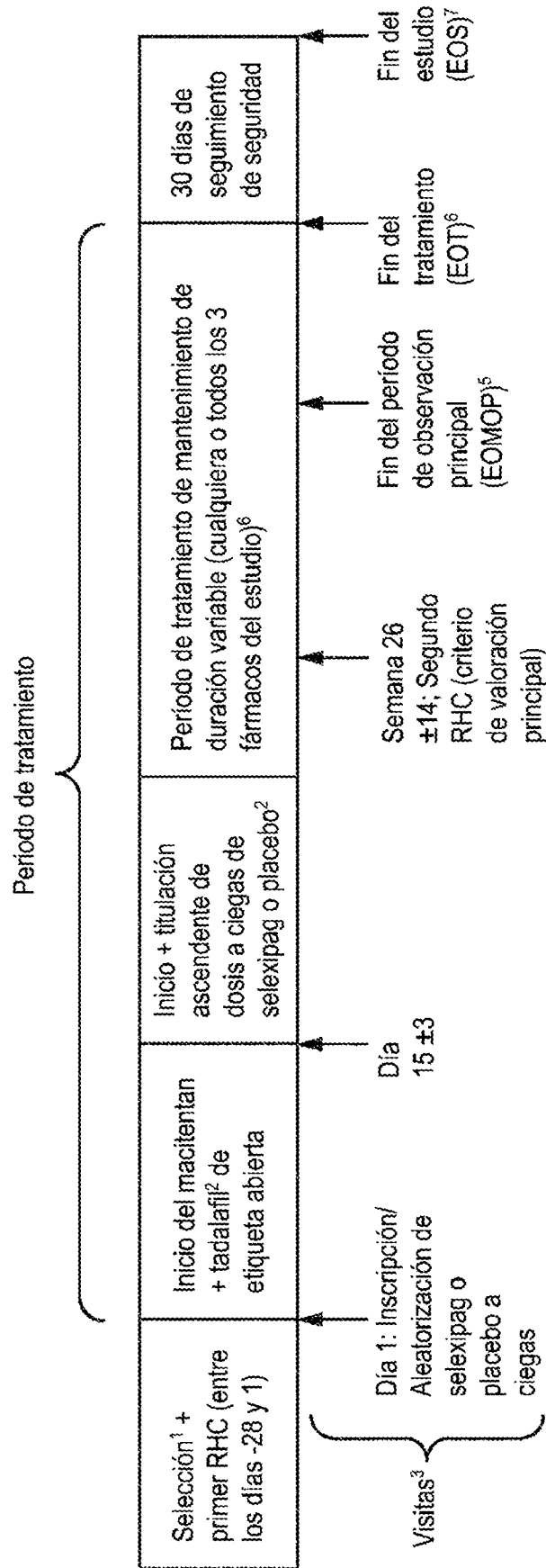


Figura 1

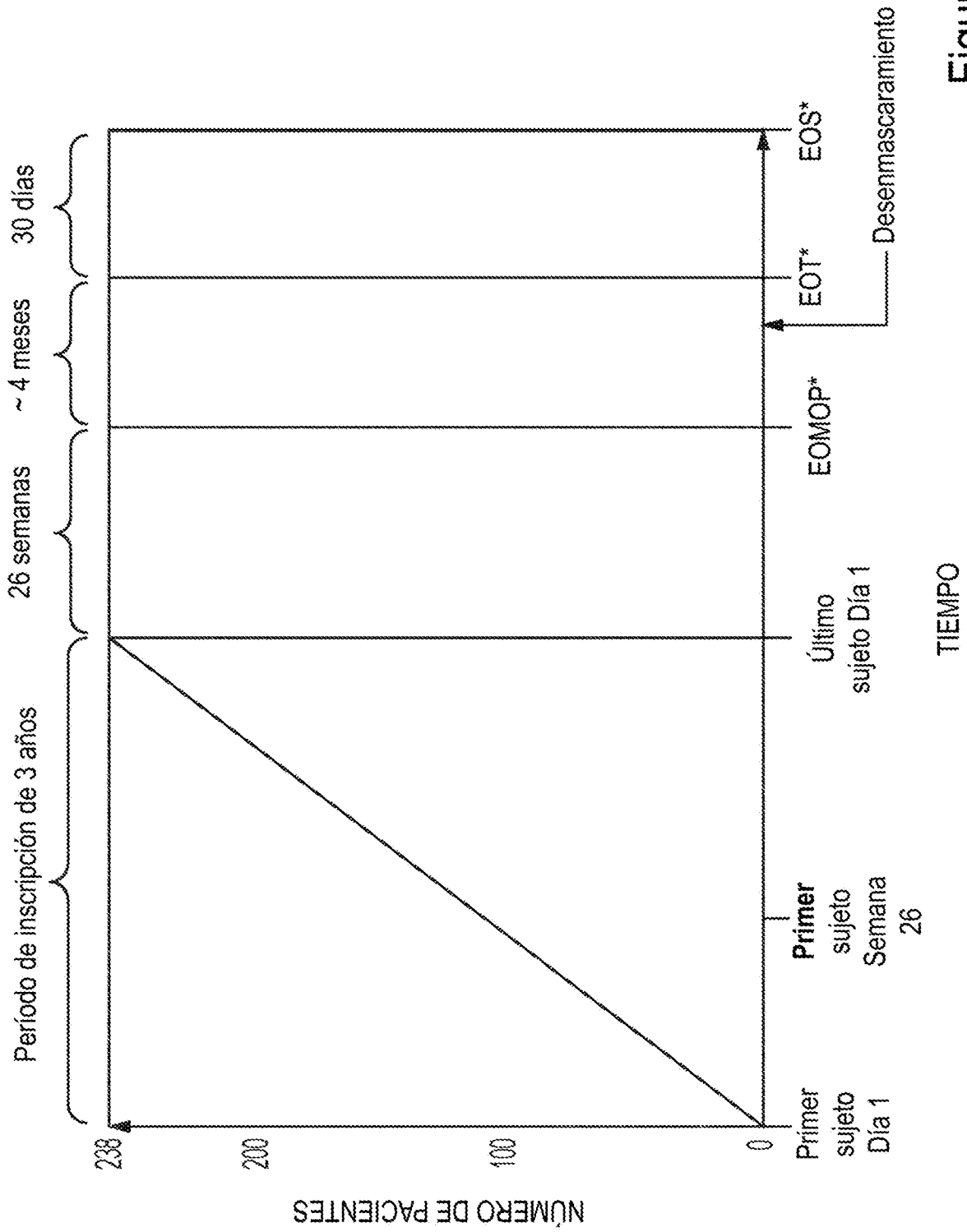


Figura 2

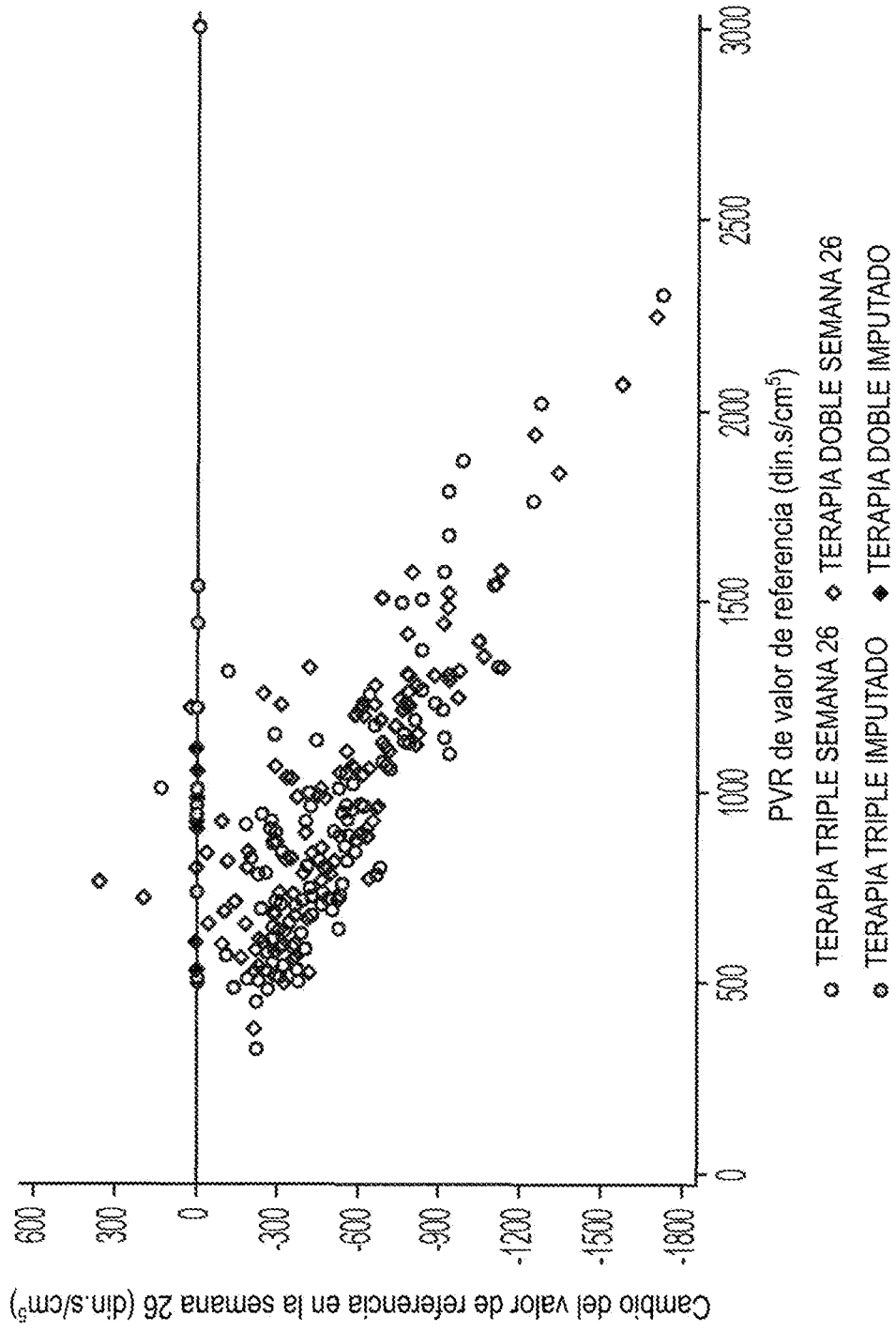


Figura 3

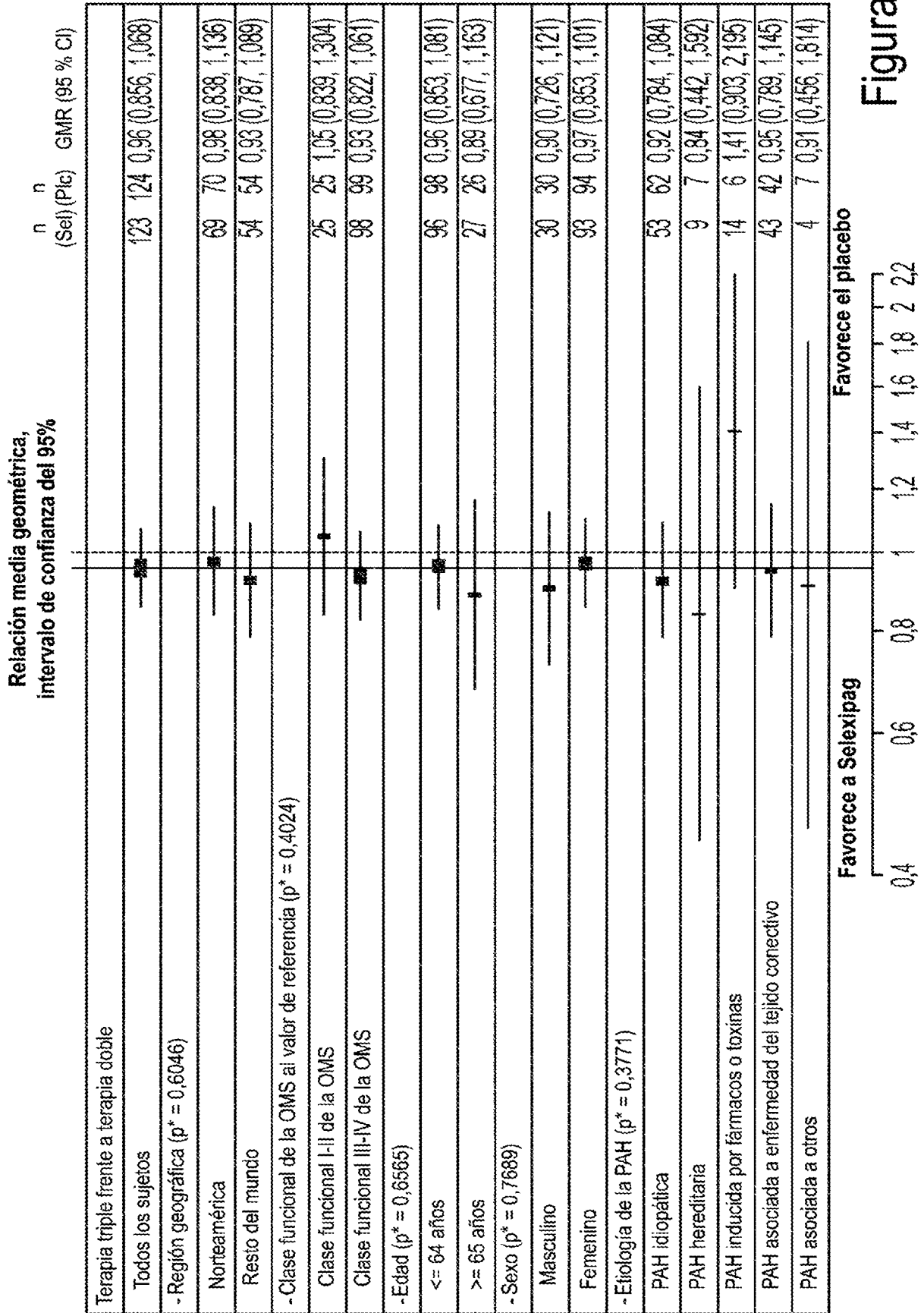


Figura 4

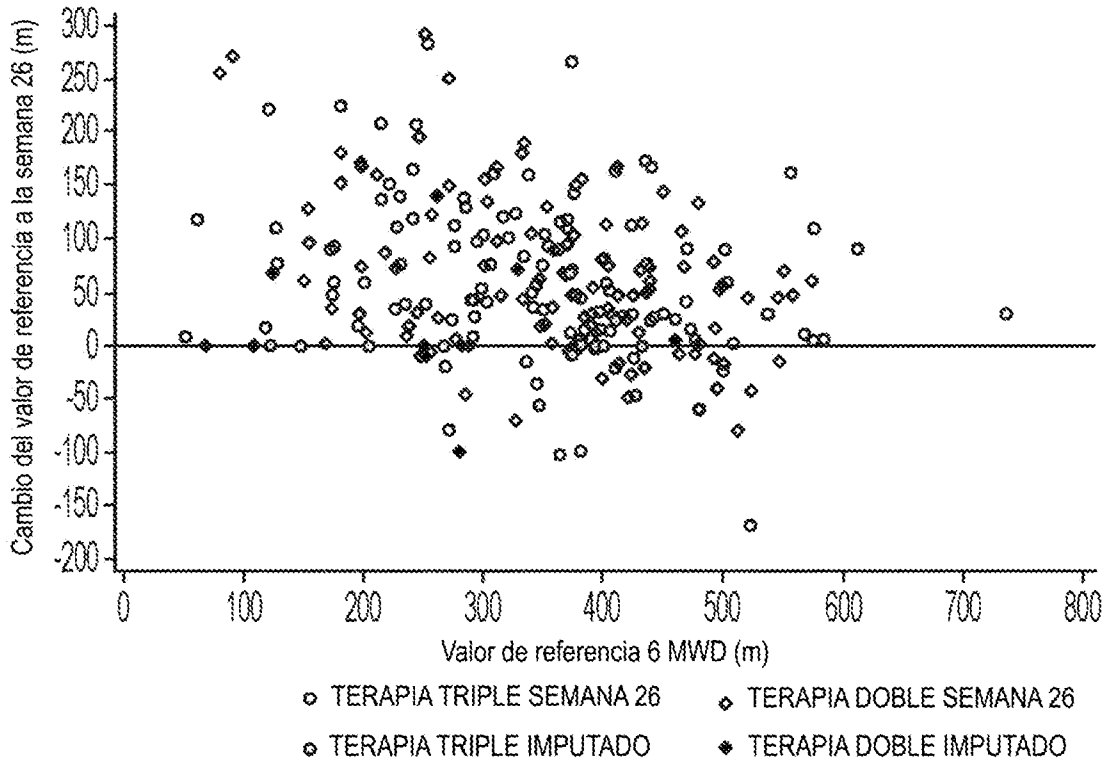
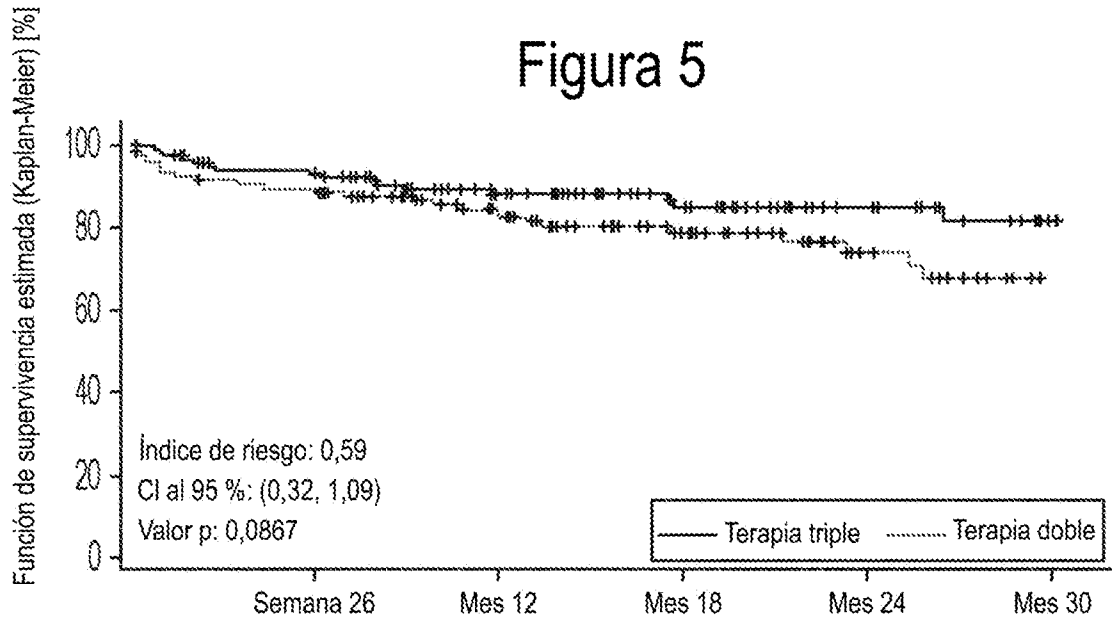
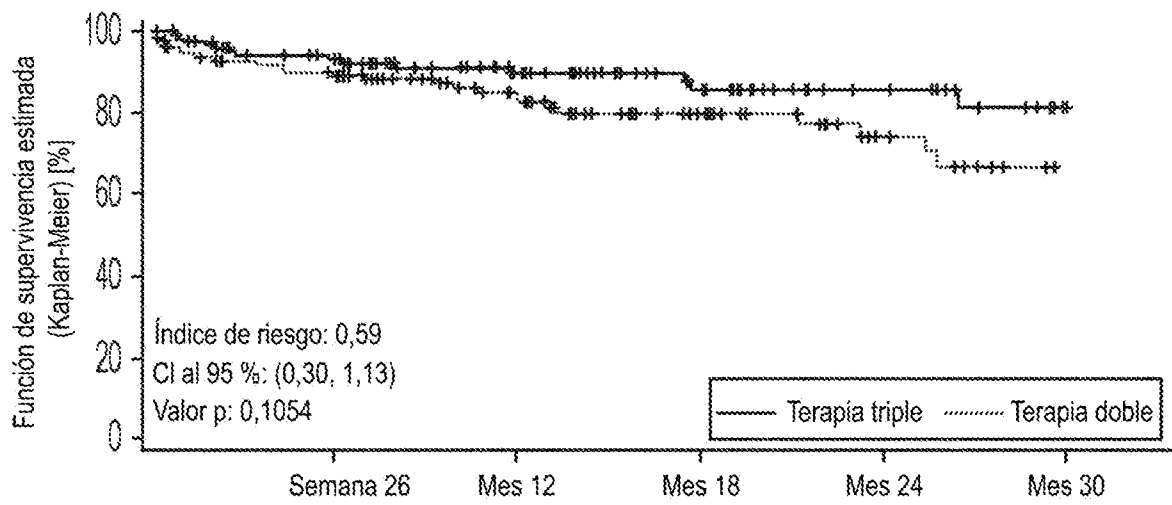


Figura 5



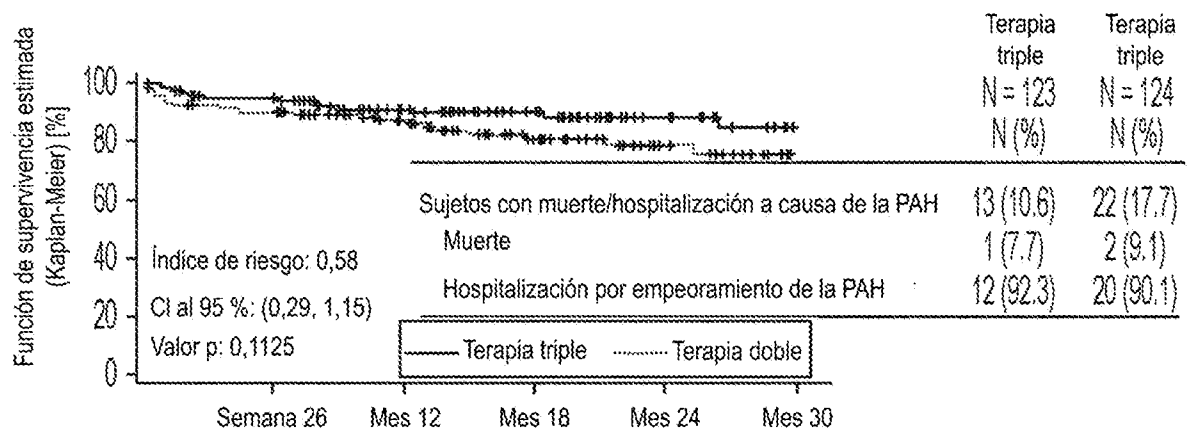
	Tiempo desde la aleatorización				
	Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30
Terapia triple Sujetos:					
en riesgo	123	108	78	31	15
evento(s)	0	8	13	15	16
Terapia doble Sujetos:					
en riesgo	124	109	80	25	12
Evento(s)	0	13	20	25	27

Figura 6



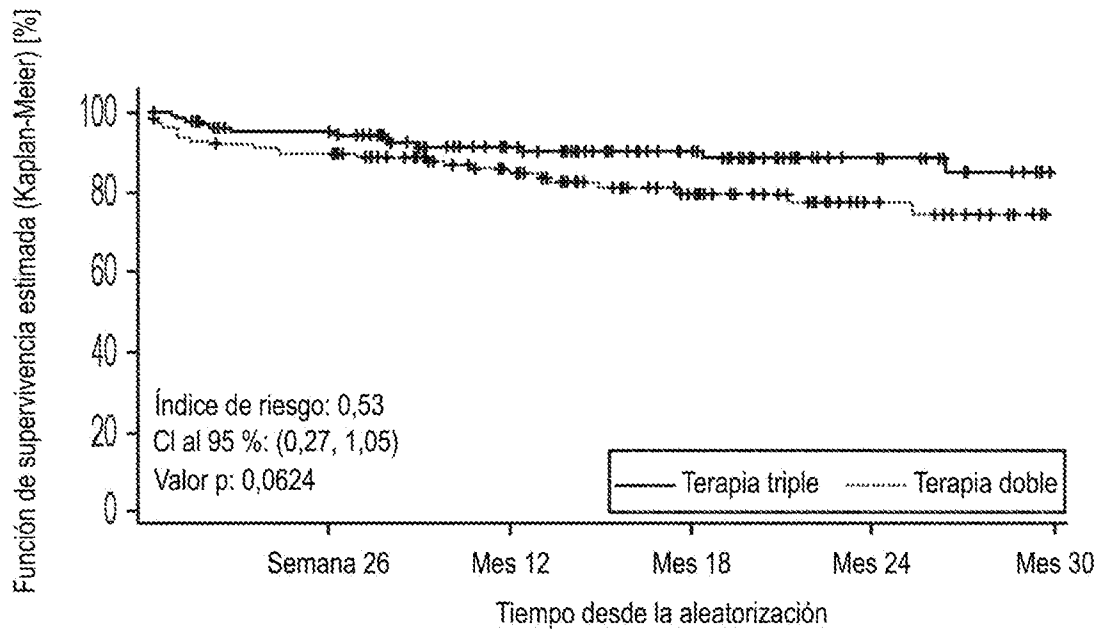
Terapia triple		Tiempo desde la aleatorización				
Sujetos:		Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30
en riesgo	123	99	65	42	24	9
Evento(s)	0	8	11	13	13	14
Terapia doble		Tiempo desde la aleatorización				
Sujetos:		Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30
en riesgo	124	103	70	39	21	11
Evento(s)	0	12	19	21	23	25

Figura 7



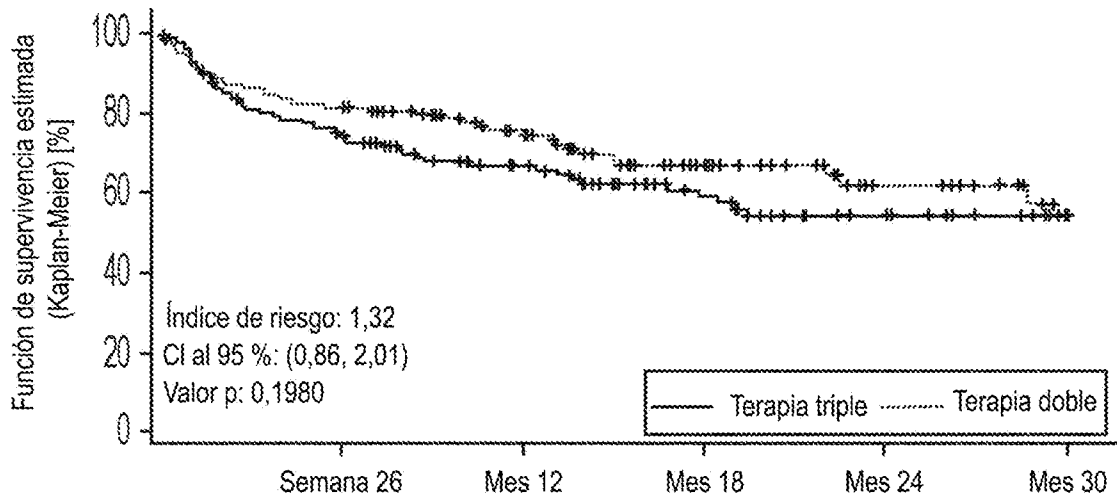
	Tiempo desde la aleatorización					
	Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30	
Terapia triple Sujetos:						
en riesgo	123	110	81	57	33	16
Evento(s)	0	6	10	11	12	13
Terapia doble Sujetos:						
en riesgo	124	109	82	49	27	14
Evento(s)	0	12	16	20	21	22

Figura 8



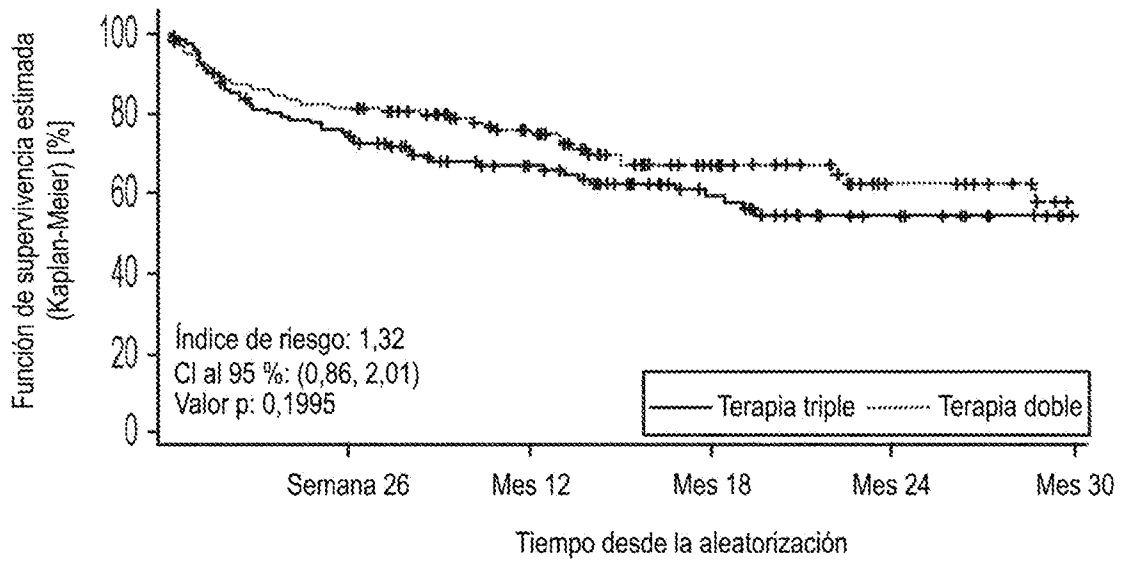
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		123	110	81	57	33	16
Evento(s)		0	6	10	11	12	13
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		124	109	82	49	27	14
Evento(s)		0	13	18	22	23	24

Figura 8A



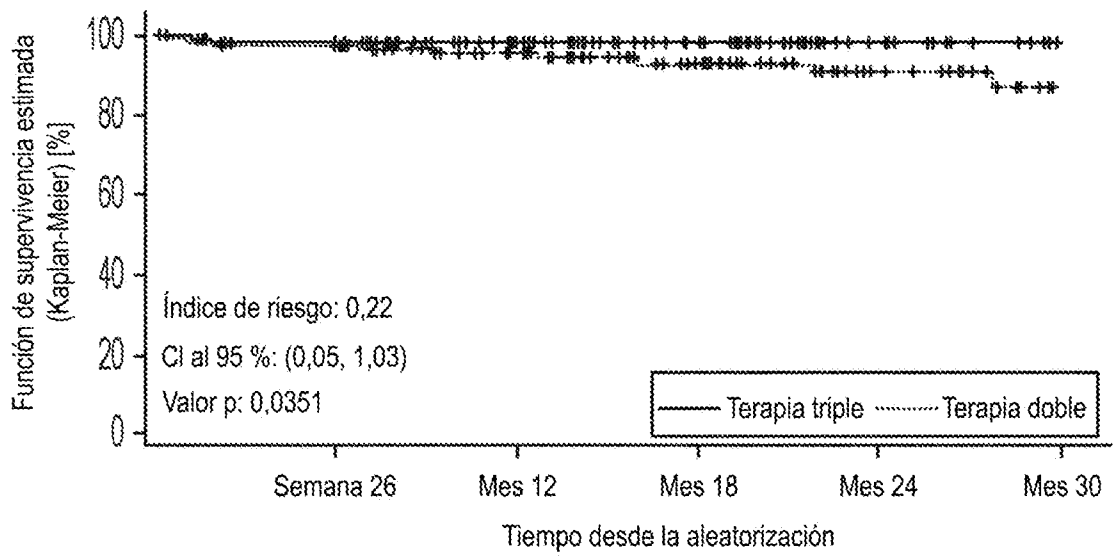
Terapia triple Sujetos:		Tiempo desde la aleatorización					
en riesgo	123	88	62	38	20	5	
Evento(s)	0	31	39	45	48	48	
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo	124	100	70	38	20	10	
Evento(s)	0	23	30	36	38	39	

Figura 9



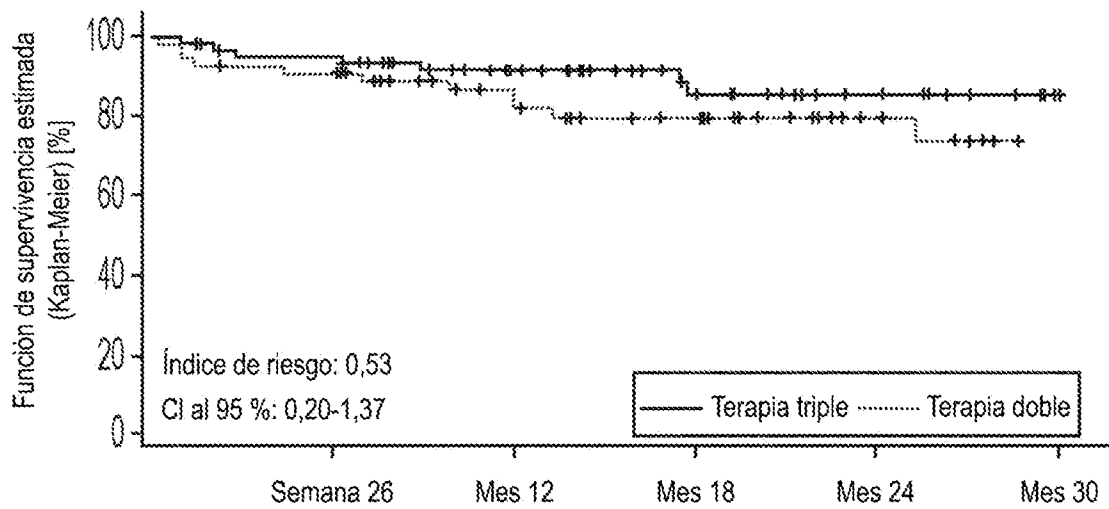
		Tiempo desde la aleatorización					
		Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30	
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		123	89	62	38	21	8
Evento(s)		0	31	39	45	48	48
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		124	100	72	39	20	10
Evento(s)		0	23	30	36	38	39

Figura 9A



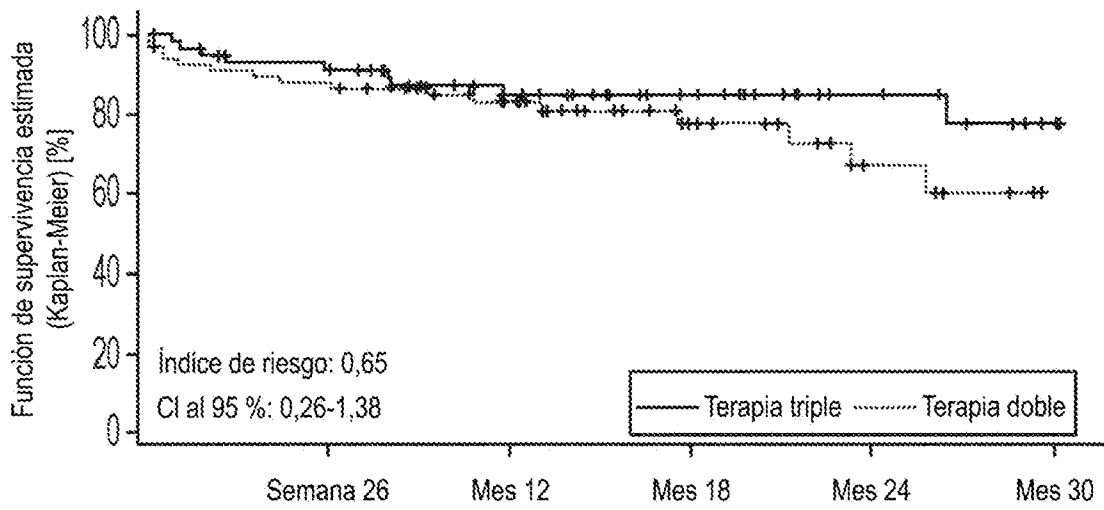
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		123	114	87	62	35	17
Evento(s)		0	2	2	2	2	2
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		124	118	91	58	31	15
Evento(s)		0	3	5	7	8	9

Figura 10



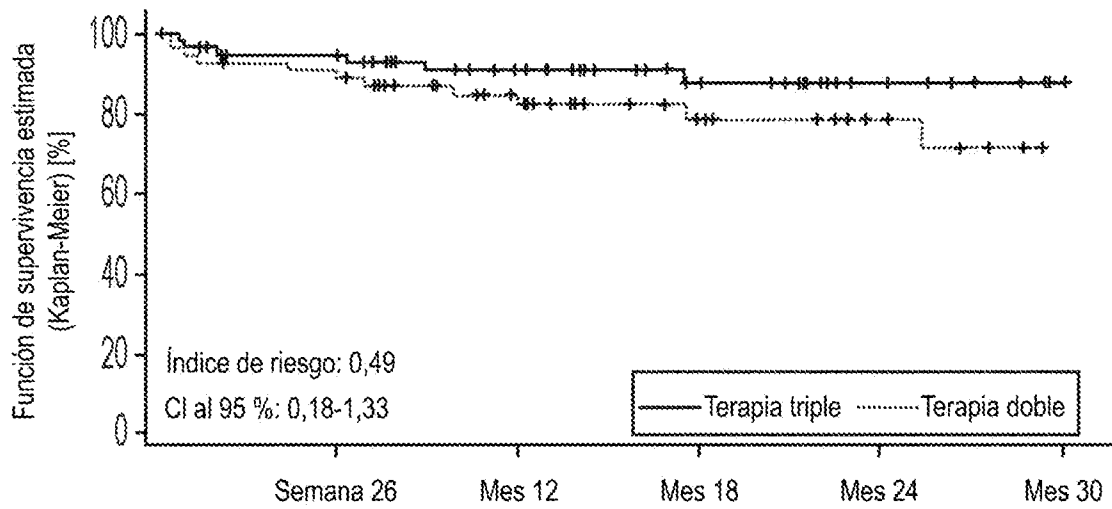
		Tiempo desde la aleatorización					
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		64	58	42	28	17	8
Evento(s)		0	3	5	7	7	7
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		56	50	36	28	15	8
Evento(s)		0	5	9	10	10	11

Figura 11



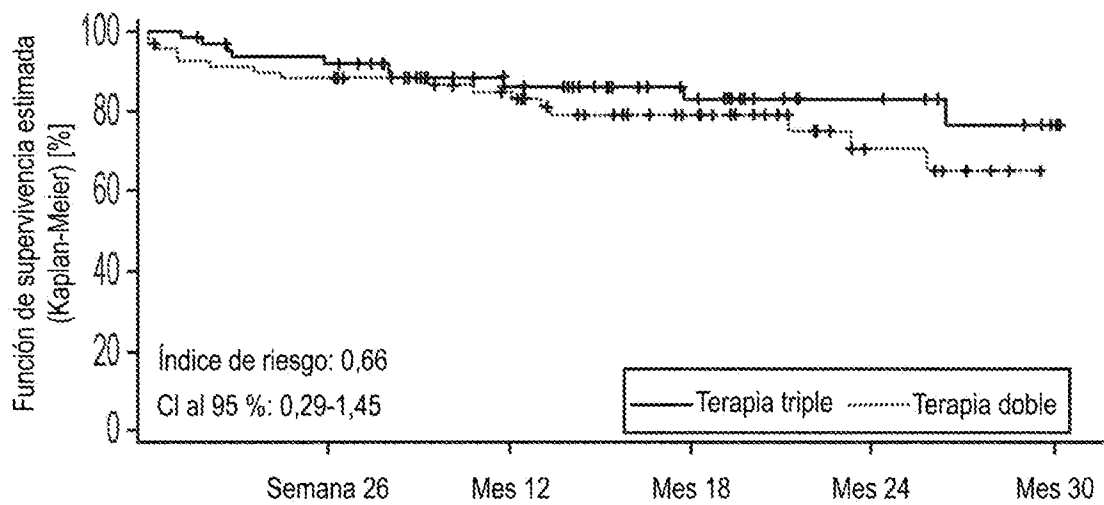
		Tiempo desde la aleatorización					
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		59	50	36	25	14	7
Evento(s)		0	5	8	8	8	9
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		68	59	44	20	10	4
Evento(s)		0	8	11	13	15	16

Figura 12



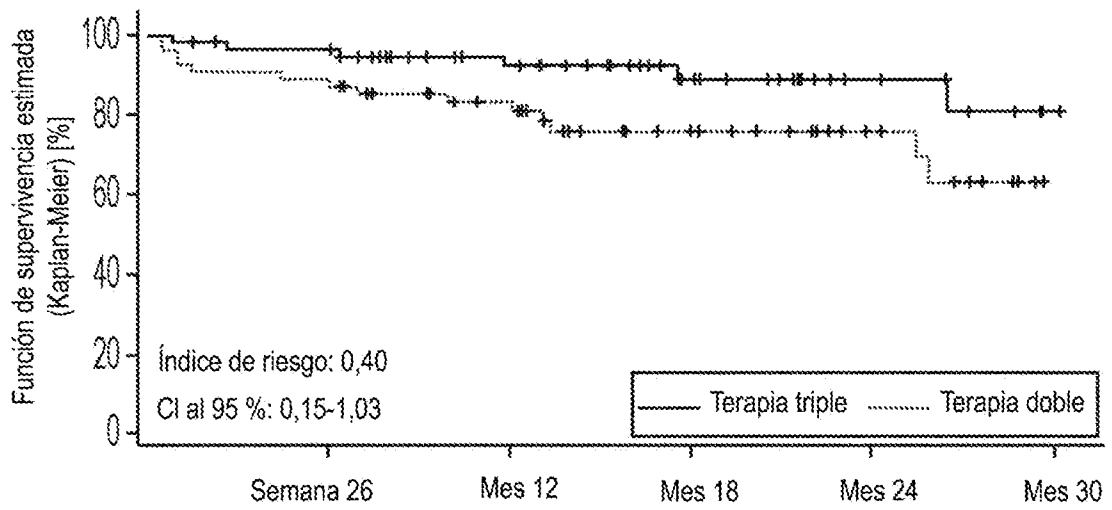
		Tiempo desde la aleatorización					
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo	60	52	39	27	15	6	
Evento(s)	0	3	5	6	6	6	
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo	55	49	34	19	12	6	
Evento(s)	0	5	9	10	10	11	

Figura 13



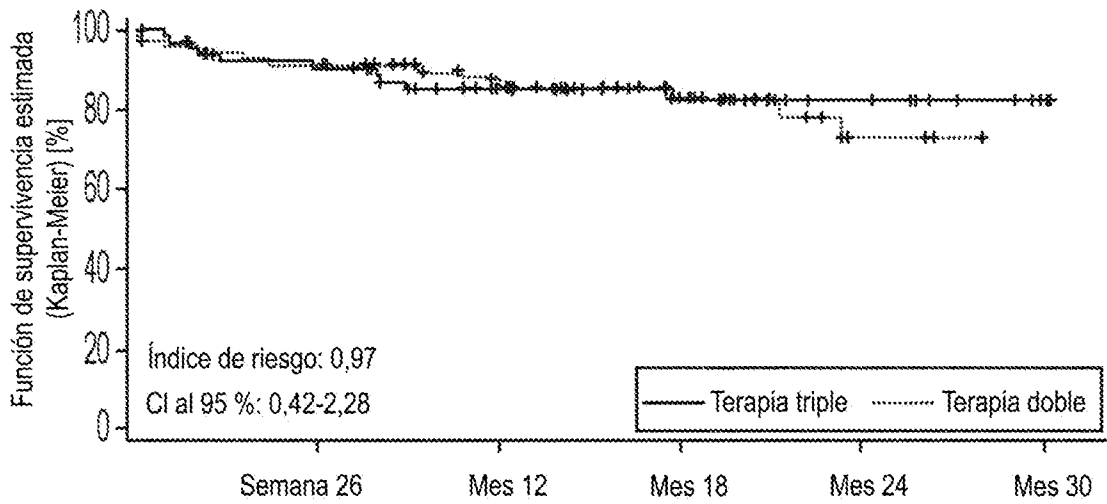
		Tiempo desde la aleatorización					
		Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30	
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		63	56	39	26	16	9
Evento(s)		0	5	8	9	9	10
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		69	60	47	29	13	6
Evento(s)		0	8	11	13	15	16

Figura 14



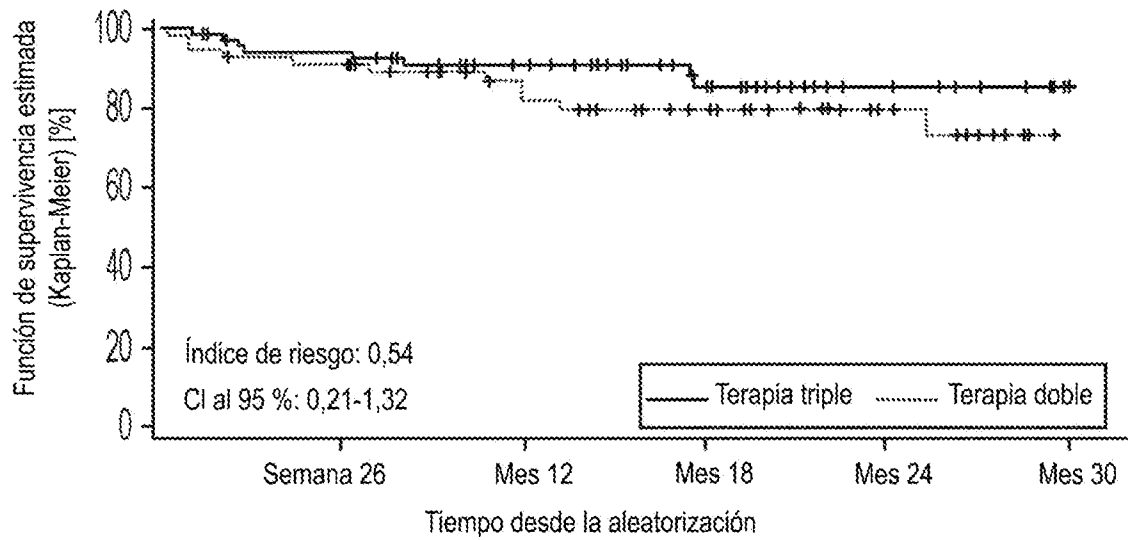
	Tiempo desde la aleatorización						
		Semana 26	Mes 12	Mes 18	Mes 24	Mes 30	
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		58	54	39	25	13	5
Evento(s)		0	2	4	5	5	6
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		55	49	37	22	13	3
Evento(s)		0	6	10	12	12	14

Figura 15



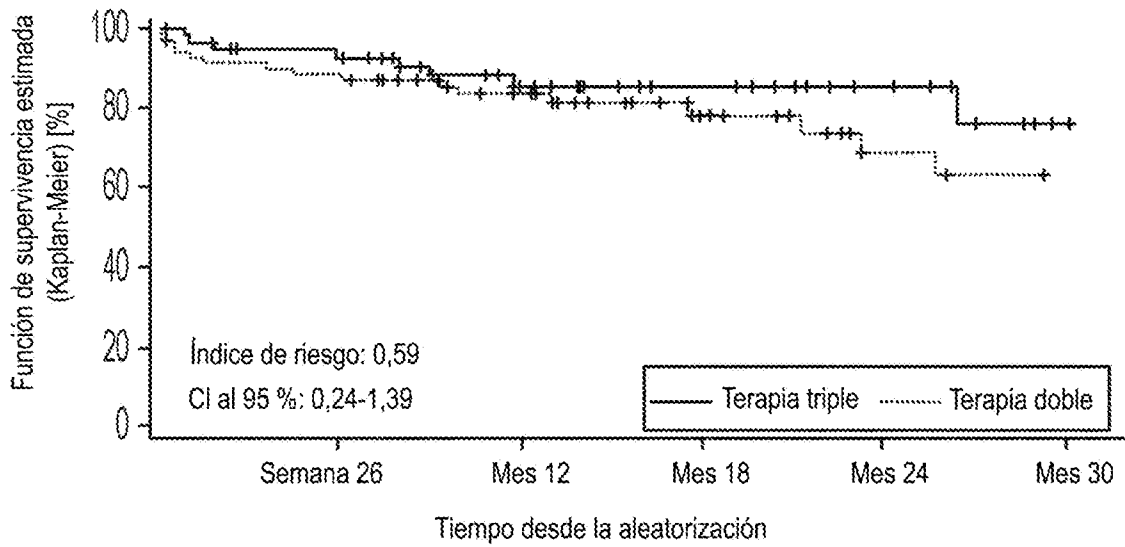
		Tiempo desde la aleatorización					
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		65	54	39	28	18	10
Evento(s)		0	6	9	10	10	10
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		68	60	44	26	12	9
Evento(s)		0	6	9	10	12	12

Figura 16



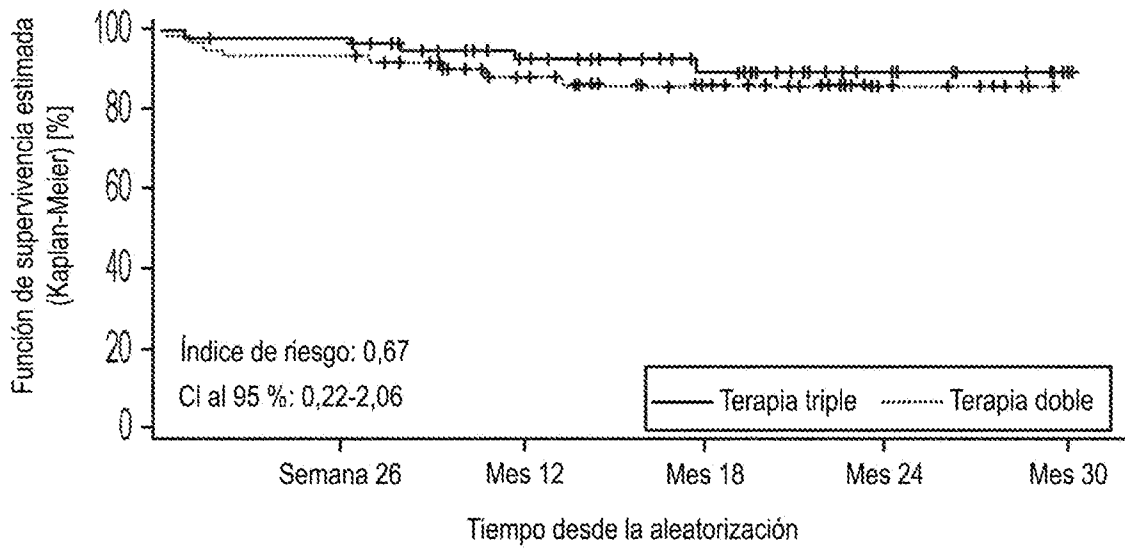
Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		67	60	47	32	19	11
Evento(s)		0	4	6	8	8	8
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		55	49	36	26	13	3
Evento(s)		0	5	9	10	10	11

Figura 17



Terapia triple Sujetos:							
en riesgo		56	48	31	21	12	4
Evento(s)		0	4	7	7	7	8
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo		69	60	44	22	12	9
Evento(s)		0	8	11	13	15	16

Figura 18



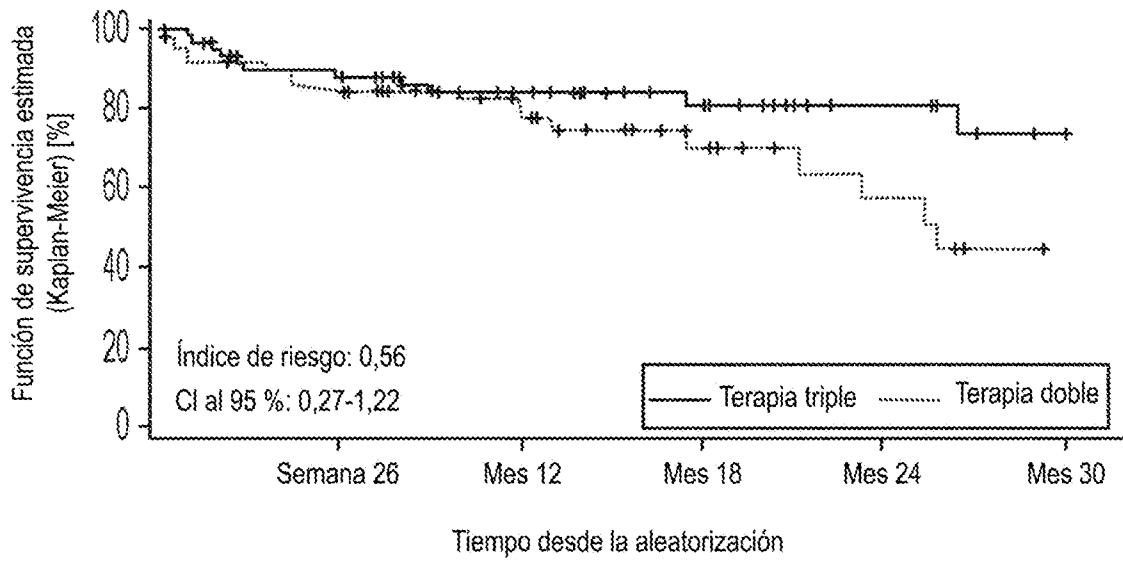
Terapia triple Sujetos:

en riesgo	59	57	42	28	17	8
Evento(s)	0	1	4	5	5	5

Terapia doble Sujetos:

en riesgo	63	59	45	31	15	7
Evento(s)	0	4	7	8	8	8

Figura 19



Terapia triple Sujetos:							
en riesgo	62	50	35	24	13	7	
Evento(s)	0	7	9	10	10	11	
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo	59	49	34	16	9	4	
Evento(s)	0	8	12	14	16	18	

Figura 20

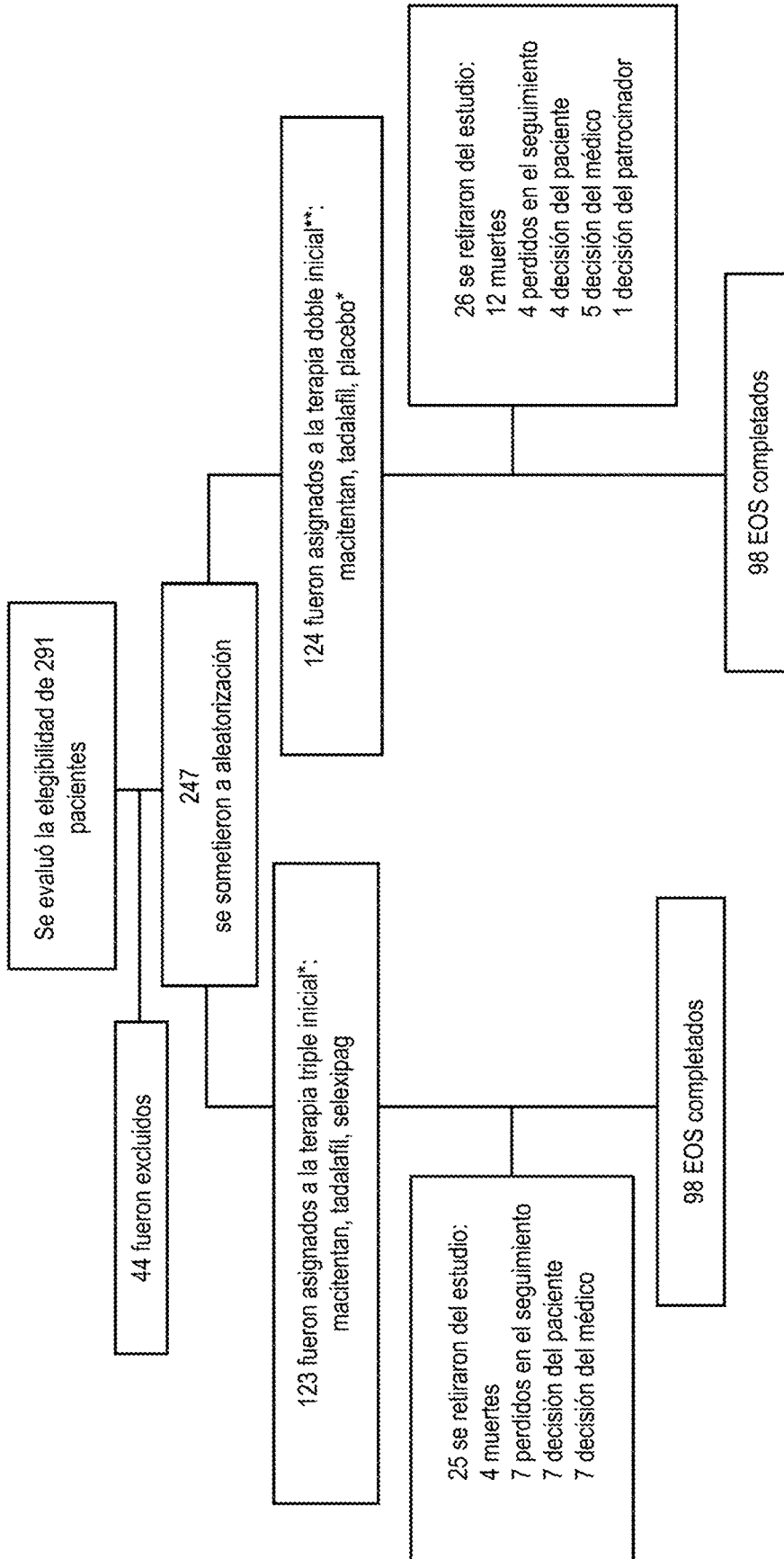
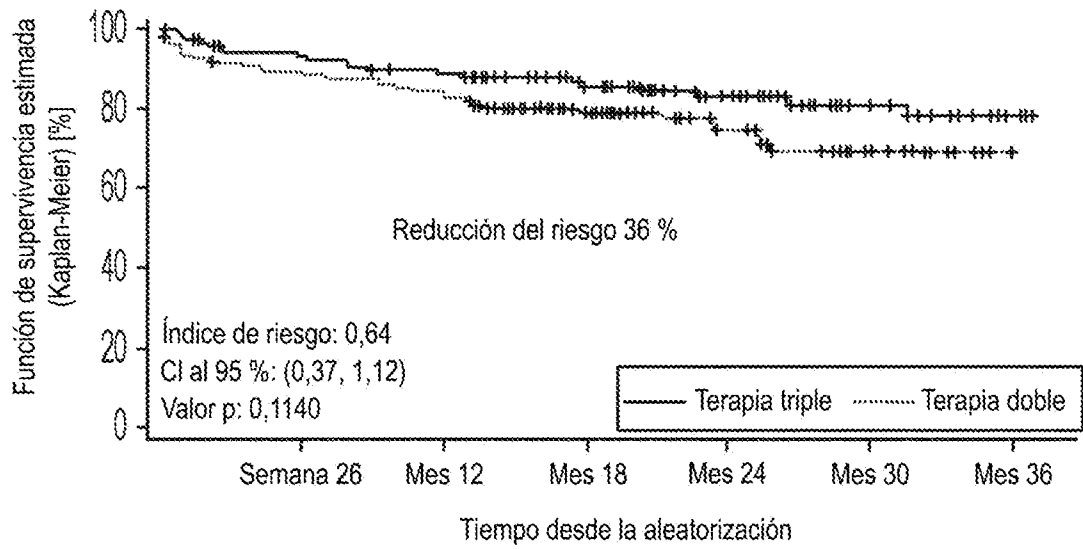


Figura 21



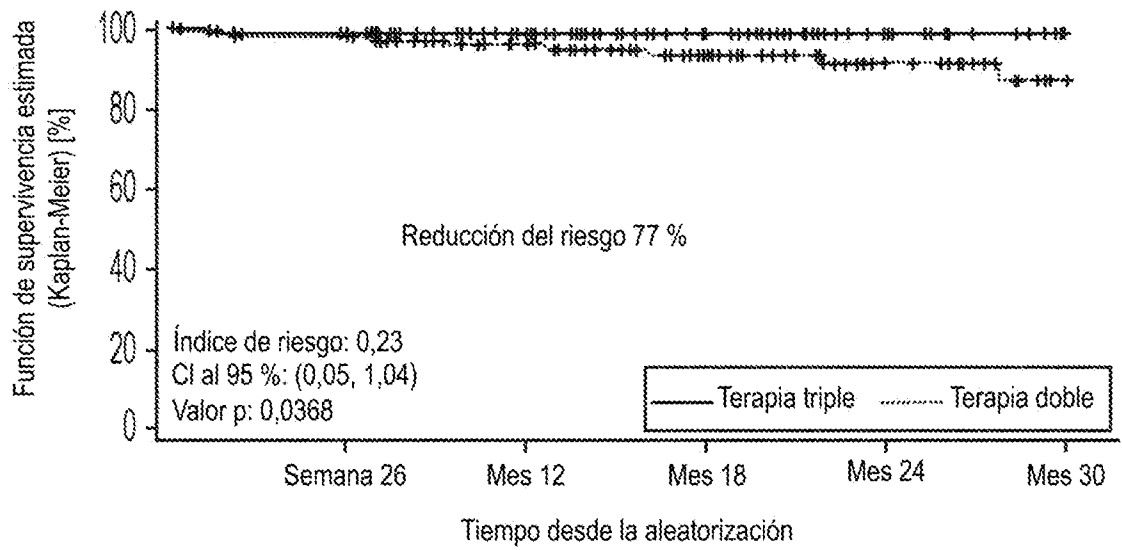
Terapia triple Sujetos:

en riesgo	123	108	101	76	52	30	16
Evento(s)	0	8	13	16	18	19	20

Terapia doble Sujetos:

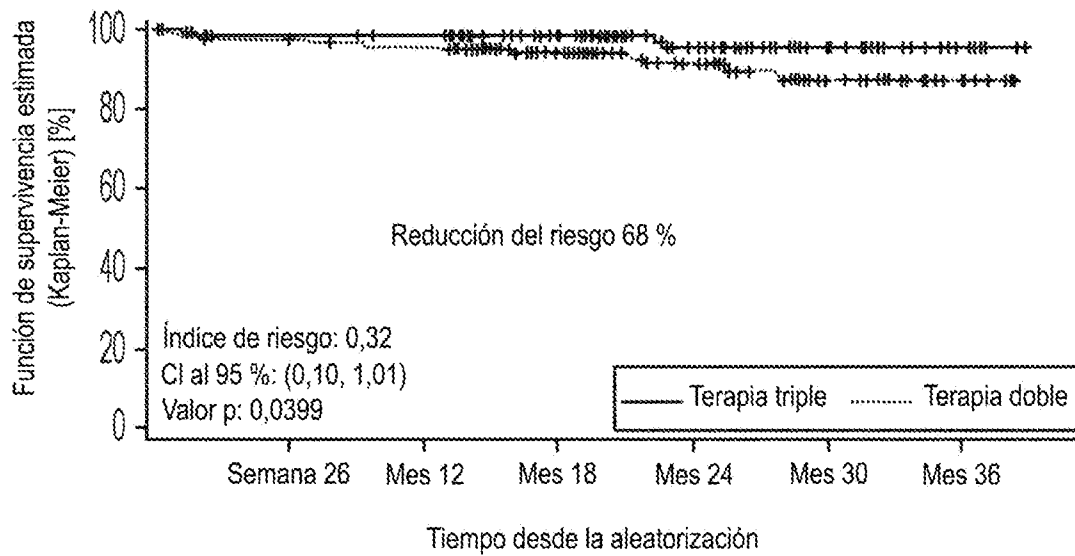
en riesgo	124	109	102	74	46	25	13
Evento(s)	0	13	21	25	28	31	31

Figura 22



Terapia triple Sujetos:							
en riesgo	123	113	87	60	34	14	
Evento(s)	0	2	2	2	2	2	
Terapia doble Sujetos:							
en riesgo	124	117	90	57	30	15	
Evento(s)	0	3	5	7	8	9	

Figura 23



Terapia triple Sujetos:								
en riesgo		123	114	112	88	59	36	20
Evento(s)		0	2	2	2	4	4	4
Terapia doble Sujetos:								
en riesgo		124	118	114	88	57	31	16
Evento(s)		0	3	5	7	9	11	11

Figura 24

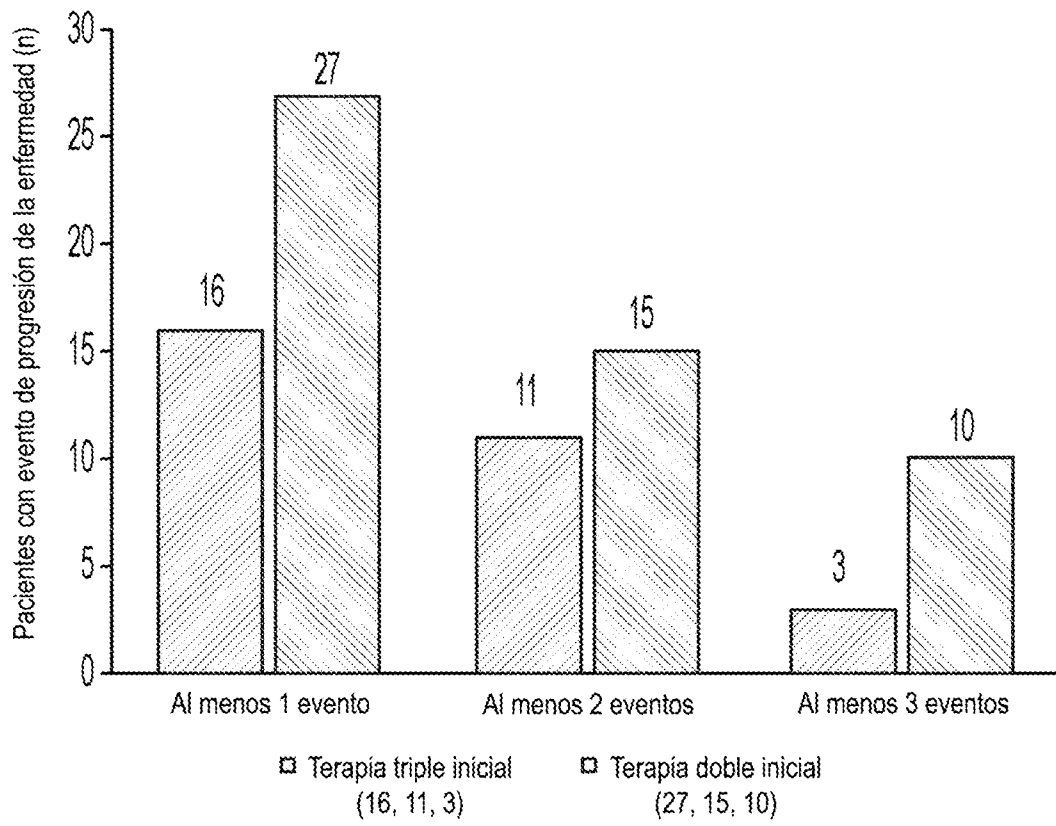


Figura 25

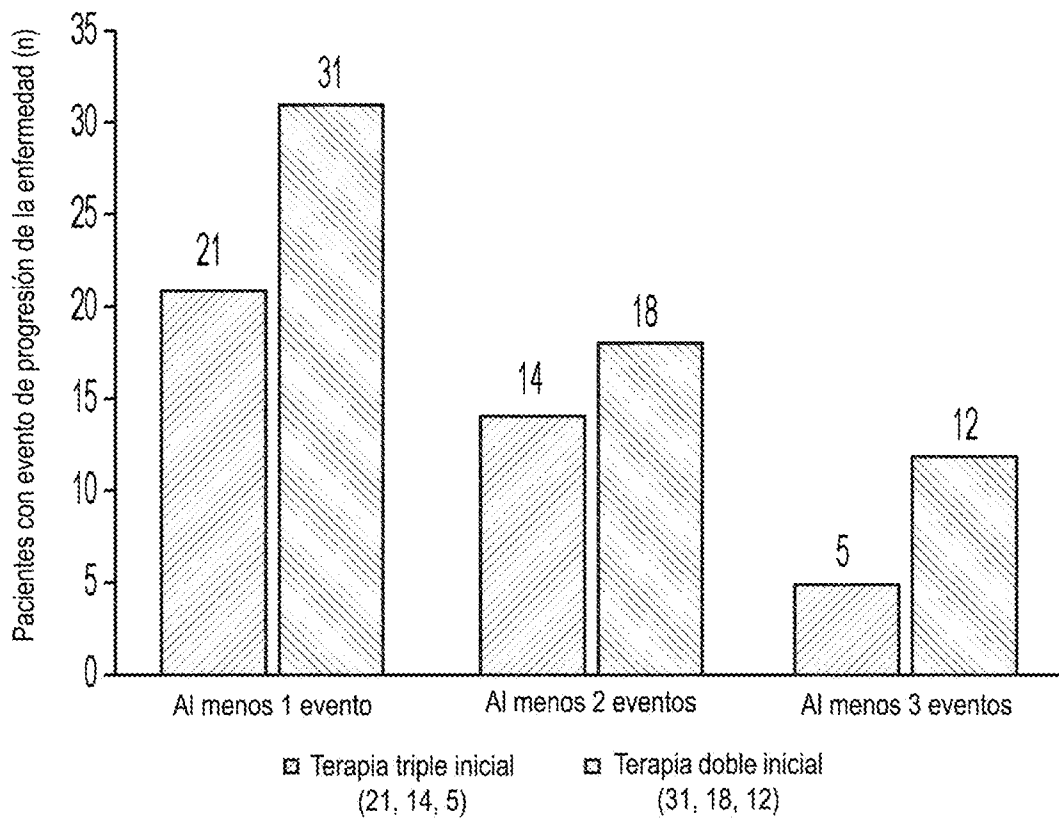


Figura 26