



**Fundació**  
La Marató de TV3

21è SIMPOSIUM  
Malalties del cor



# **TRACTAMENT AGONISTA $\beta_3$ ADRENÈRGIC EN LA HIPERTENSIÓ PULMONAR CRÒNICA SECUNDÀRIA A INSUFICIÈNCIA CARDÍACA: ASSAIG CLÍNIC FASE 2 ALEATORITZAT I CONTROLAT AMB PLACEBO**

**Ana García Álvarez**

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

**Valentí Fuster Carulla**

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - Madrid

**Sònia Mirabet Pérez**

Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

## 1. Resum

La hipertensió pulmonar, que implica una elevació de la pressió sanguínia en el circuit arterial pulmonar, és una complicació freqüent en els pacients amb cardiopaties, que resulta en un agreujament dels símptomes i un empitjorament del pronòstic. Aquesta hipertensió pulmonar és especialment greu quan s'associa amb un component de vasoconstricció i remodelatge arterial, característic de l'anomenada hipertensió pulmonar combinada pre i postcapil·lar, ja que provoca una major disfunció del ventricle dret (que ha d'impulsar la sang cap a un circuit amb pressions elevades), que es tradueix en insuficiència hepàtica, renal i edemes progressius.

Actualment no disposem de cap tractament farmacològic per tractar la hipertensió pulmonar secundària a cardiopatia. El sistema nerviós simpàtic és fonamental en la regulació neurohumoral de la funció cardiovascular i està implicat en diverses malalties cardiopulmonars, incloent-hi la hipertensió pulmonar. Els últims anys diverses publicacions han demostrat l'efecte cardioprotector de l'estimulació dels receptors  $\beta_3$  adrenèrgics en diferents models experimentals de dany per isquèmia-reperfusió i d'insuficiència cardíaca. Concretament en hipertensió pulmonar, la investigació preclínica realitzada per investigadors d'aquest projecte va demostrar que el tractament amb agonistes dels receptors  $\beta_3$  adrenèrgics produïa un efecte beneficiós en l'hemodinàmica pulmonar, la funció del ventricle dret i el remodelatge arterial pulmonar.

Actualment disposem d'un agonista dels receptors  $\beta_3$  adrenèrgics anomenat mirabegró que ha demostrat un bon perfil de seguretat en subjectes sans i pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva (s'usa per relaxar la musculatura llisa vesical). Així, la hipòtesi d'aquest projecte era que el tractament amb mirabegró en pacients amb hipertensió pulmonar secundària a cardiopatia produeix, comparat amb placebo, una millora de l'hemodinàmica pulmonar, de la funció del ventricle dret, dels símptomes i de la tolerància a l'esforç, tot això sense provocar un augment significatiu dels esdeveniments adversos.

El projecte es va elaborar amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat d'aquest nou enfocament terapèutic (tractament amb agonistes dels receptors  $\beta_3$  adrenèrgics) en pacients amb hipertensió pulmonar combinada pre i postcapil·lar secundària a

cardiopatia, mitjançant la realització d'un assaig clínic fase 2 multicèntric, cec, aleatoritzat i controlat amb placebo.

L'objectiu d'eficàcia principal definit va ser el canvi en la resistència vascular pulmonar a les 16 setmanes de tractament pel que fa al mesurament basal, avaluat mitjançant cateterisme cardíac dret. A més, es van definir objectius secundaris amb referència a paràmetres clínics, de qualitat de vida, seguretat, hemodinàmics i de funcionalitat del ventricle dret.

Per a una avaluació correcta, els pacients candidats a participar en l'estudi són avaluats mitjançant un qüestionari de qualitat de vida, anàlisi de sang, electrocardiograma, ecocardiograma, test de la caminada dels 6 minuts i ressonància magnètica cardíaca a l'inici de l'estudi i després de 16 setmanes de tractament, moment en el qual es repeteix el cateterisme cardíac dret. Durant les primeres 8 setmanes s'equilibra forma progressiva la dosi de la medicació d'estudi. L'estudi és cec, amb la qual cosa ni el pacient ni el metge saben si el tractament és mirabegró o placebo.

Per reduir la variabilitat dels mesuraments es va decidir que totes les proves d'imatge (ecocardiografia, ressonància magnètica i tomografia computada, aquesta última en cas que la ressonància estigués contraindicada) s'analitzarien de forma cega en un laboratori d'imatge centralitzat al Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC).

Es va definir que el nombre de pacients necessaris per disposar d'una potència estadística suficient era de 62 (31 pacients per grup). Vam estimar un 20% de pèrdua de seguiment, de manera que el nombre previst de reclutaments necessaris era de 80 pacients.

## **2. Resultats obtinguts**

L'assaig clínic es va registrar a les bases de dades EUDRA (2016-002949-32) i Clinicaltrials.gov (NCT02775539) amb el nom SPHERE-HF ( *$\beta$ 3-adrenèrgics agoniSt treatment in chronic Pulmonary HypERTension secondary to Heart Failure*).

Es van fer totes les gestions necessàries per garantir l'execució correcta de l'assaig clínic, incloent-hi l'aprovació dels comitès ètics dels quatre hospitals participants en el reclutament (Hospital Clínic, centre de referència; Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Hospital 12 de Octubre, i Hospital Puerta de Hierro), aprovació de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS), autorització de la Farmàcia de l'Hospital Clínic per fer l'emascarament de la medicació d'estudi i enviament corresponent als diferents centres reclutadors, així com també la posada en marxa dels sistemes de farmacovigilància, elaboració de tots els procediments normalitzats de treball (PNT) i les visites inicials als quatre hospitals per a la formació dels equips de treball.

D'aquesta manera, el juny del 2017 es va obrir el reclutament a l'Hospital Clínic i l'octubre d'aquell mateix any als quatre centres. Des de llavors s'han reclutat un total de 65 pacients del total de 80 pacients que constitueix la mida mostral estimada. No obstant això, d'aquests 65 pacients, només 7 han estat perduts de seguiment (10%, molt inferior al 20% estimat), amb la qual cosa disposem, de fet, d'un 90% de la mostra necessària. A més, no hem registrat esdeveniments adversos considerats molt greus i, de fet, els pacients que han deixat l'estudi ho han fet majoritàriament per motius aliens a la tolerància o seguretat del tractament. Un comitè extern d'esdeveniments prèviament designat ha anat avaluant de forma cega els esdeveniments adversos en els dos grups sense evidenciar-hi diferències, fet que posa de manifest la seguretat del mirabegró en aquesta patologia.

En tractar-se d'un assaig clínic aleatoritzat i cec que encara no s'ha tancat, no disposem de dades d'eficàcia. El fet d'haver aconseguit el 90% del reclutament d'un assaig multicèntric amb criteris d'elegibilitat molt estrictes i liderat per investigadors (sense intervenció de la indústria) es pot considerar un èxit. Es preveu que els propers quatre mesos es completarà el reclutament.

### **3. Rellevància i possibles implicacions futures**

La hipertensió pulmonar empitjora significativament la qualitat de vida i el pronòstic dels pacients amb insuficiència cardíaca. Es tracta d'una patologia molt prevalent i en la qual cap teràpia farmacològica ha demostrat fins ara tenir un efecte beneficiós

consistent. Aquest projecte es centra en el desenvolupament d'un nou enfocament terapèutic per a pacients amb hipertensió pulmonar secundària a cardiopaties, dirigit a millorar la qualitat de vida, la capacitat funcional i, eventualment, també la supervivència.

Mentre s'esperen els resultats definitius d'eficàcia i seguretat de l'assaig, si aquests són positius, l'SPHERE-HF podrà modificar els estàndards de tractament d'aquests pacients, ja que es convertiria en la primera teràpia que ha demostrat benefici en aquesta patologia. Si és així, el nostre projecte aportarà, per tant, una important contribució a la qualitat de vida i el pronòstic dels pacients amb hipertensió pulmonar i cardiopatia a Catalunya i a nivell global, a més de contribuir a la reducció de costos per als sistemes sanitaris europeus.

A més, el nostre projecte pretén desenvolupar nous protocols d'imatge per al seguiment no invasiu dels pacients amb hipertensió pulmonar mitjançant ecocardiografia i/o ressonància magnètica cardíaca. La utilització de nous algorismes no invasius que permetin evitar la cateterització cardíaca repetida també tindran un impacte significatiu en la qualitat de vida dels pacients i els costos per al sistema sanitari. Així doncs, confiem que el nostre projecte generarà nova propietat intel·lectual, que estimularà el creixement i la competitivitat a Catalunya i Europa. Una part de la propietat intel·lectual tindrà forma de patents de productes que abastin el nou enfocament terapèutic, però també hi haurà oportunitats de propietat intel·lectual relacionades amb les innovacions dels protocols d'imatge desenvolupats. La transferència de la innovació del projecte al mercat serà el pas clau següent per maximitzar l'impacte del projecte i posar en relleu el paper de la Fundació La Marató de TV3 en la innovació.

#### **4. Bibliografia científica generada**

##### **Publicacions**

Inés García-Lunar, Isabel Blanco, Leticia Fernández-Friera, Susanna Prat, Paloma Jordà, Javier Sánchez, Daniel Pereda, Eduard Solé, Eulalia Roig, Juan Delgado, Javier Segovia, Pablo García-Pavía, Valentín Fuster, Joan Albert Barberá, Borja Ibanez, Ana García-Álvarez.

*Design of the  $\beta$ 3-adrenergic agonist treatment in chronic Pulmonary Hypertension secondary to Heart Failure trial* (en premsa).

JACC: basic to translational science. doi:org/10.1016/j.jacbts.2020.01.009.

## **Comunicacions**

Ana García Álvarez.

*Ensayos prueba de concepto 'made in Spain' en curso: válvula aórtica bicúspide, hipertensión pulmonar de origen izquierdo, parada cardiaca extrahospitalaria, daño por isquemia/reperfusión.*

"Impacto de ensayos clínicos españoles en guías internacionales de práctica clínica: pasado, presente y futuro" (taula rodona). Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología, Barcelona 2019.

Inés García-Lunar, Isabel Blanco, Paloma Jordà, Susanna Prat, Leticia Fernández-Friera, Daniel Pereda, Eduard Solé, Eulalia Roig, Juan Delgado, Javier Segovia, Pablo García-Pavía, Javier Sánchez-González, Valentín Fuster, Joan Albert Barberá, Borja Ibañez, Ana García-Álvarez.

*$\beta$ 3 adrenergic agonist Treatment in Chronic Pulmonary Hypertension Secondary to Heart Failure: Design of the SPHERE-Heart Failure Randomized Clinical Trial.*

3ª Reunión de investigación en Hipertensión Pulmonar. Barcelona, 1 març 2019.

Paloma Jordà. Ana García Álvarez.

*Tractament amb agonistes  $\beta$ 3 en hipertensió pulmonar crònica secundària a insuficiència cardíaca: Disseny i estat actual de l'assaig clínic controlat aleatoritzat "SPHERE-HF".*

Jornada de Recerca i Innovació de l'ICCV. Hospital Clínic, 16 maig 2019.

Inés García-Lunar, Ana García-Álvarez.

*$\beta$ 3-adrenergic receptor agonists for the treatment of chronic pulmonary hypertension.*

XVIII Encuentro de Cooperación Farma-Biotech. Madrid, 29 octubre 2019.

Ana García-Álvarez.

*Beta-3 adrenergic receptor agonists as a potencial therapy in post-capillary pulmonary hypertension: from bench to clinical trial design.*

International Workshop on Translational Research for Precision Respiratory Medicine,  
Barcelona 11-12th Nov 2019.