



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



### DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 012- DETS-IETSI-2021



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE SELEXIPAG O ILOPROST  
ADICIONADO A SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN, COMPARADO CON  
SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN, EN PACIENTES ADULTOS CON  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, CLASE FUNCIONAL OMS II,  
III Y IV, CON FRACASO A SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN**



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS  
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN-IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Mayo, 2021*



**IETSI** INSTITUTO DE  
EsSalud EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



## REVISOR CLÍNICO

- Marcos Lorenzo Pariona Javier - Médico especialista en Cardiología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

## CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor y manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán, comparado con sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar, clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú, 2021.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

6MWD	Caminata de seis minutos.
ARE	Antagonista de los receptores de endotelina.
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.</i>
CONITEC	<i>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú.
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado.
EMA	<i>European Medicines Agency.</i>
ERS	<i>European Respiratory Society.</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology.</i>
ETS	Evaluación de tecnologías sanitarias.
FDA	<i>Food and Drug Administration.</i>
GPC	Guías de práctica clínica.
HAP	Hipertensión arterial pulmonar.
HR	<i>Hazard ratio.</i>
IETSI	<i>Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación.</i>
iFDE5	Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.
IQWIG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care.</i>
MA	Metaanálisis.
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence.</i>
NYHA	<i>New York Health Association.</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado.
RR	Riesgo relativo.
RS	Revisiones sistemáticas.
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium.</i>



## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>11</b>
A. ANTECEDENTES.....	11
B. ASPECTOS GENERALES.....	12
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: SELEXIPAG E ILOPROST.....	14
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>18</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	18
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	18
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	19
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	21
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	23
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	23
II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS.....	26
III. ENSAYO CLÍNICO.....	34
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>49</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>56</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>58</b>
<b>VIII. Referencias BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>59</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>62</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO



– La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara caracterizada por la presencia de hipertensión pulmonar precapilar en ausencia de otras causas. En el Perú, no se conoce la prevalencia de HAP.

– En EsSalud se dispone de sildenafil para el tratamiento de pacientes con HAP y bosentán para el tratamiento de pacientes sin un adecuado control de la enfermedad con sildenafil. Asimismo, se dispone de iloprost inhalatorio para el tratamiento de pacientes con HAP durante el perioperatorio de operación cardíaca y en gestantes. No obstante, existen pacientes que no logran un control adecuado de la HAP, a pesar de recibir de forma concomitante sildenafil más bosentán. Por ello, los médicos especialistas señalan que el control de la HAP, podría lograrse con la adición de un tercer fármaco a la combinación de sildenafil más bosentán.



– Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán, comparado con sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con HAP, clase funcional Organización Mundial de la Salud (OMS) II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán

– Como resultado de la búsqueda de la evidencia hasta abril de 2021, se identificaron los siguientes documentos: dos guías de práctica clínica (GPC) elaborada por la European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) y CHEST; cinco evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) realizadas por Scottish Medicines Consortium (SMC), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes del Gobierno de Mendoza, Argentina (COPTES) y Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC); y tres ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (GRIPHON, McLaughlin et al., y Hoeper et al.). Si bien los ECA no responden a la pregunta PICO del dictamen, brindan información sobre la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost, en una población más amplia a la de interés del dictamen.



– Las GPC de ESC/ERS (2015) y CHEST (2019) recomiendan la adición de un fármaco de una tercera clase farmacológica en pacientes con respuesta no favorable a la terapia con dos clases de fármacos. La GPC de ESC/ERS recomienda específicamente el esquema terapéutico de selexipag más sildenafil más bosentán para pacientes con clase funcional OMS II, III y IV, y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán (evidencia de alto nivel para la



HAP clase funcional OMS II y III, y mediano nivel para la clase funcional OMS IV). Por su parte, la GPC de CHEST recomienda, para pacientes con HAP clase funcional OMS III o IV con estado clínico inadecuado o en deterioro a pesar de una terapia específica para la HAP con dos clases de fármacos para la HAP, la adición de una tercera clase de fármaco para la HAP (recomendación por consenso de expertos), sin especificar alguna preferencia por algún fármaco a adicionar.

- No se encontró ninguna ETS que evalué la utilidad de la adición de iloprost o selexipag a pacientes con HAP y fracaso terapéutico a sildenafil más bosentán. Las cinco ETS incluidas emplearon al ECA GRIPHON para evaluar a selexipag. De estas, SMC y CADTH recomiendan el empleo de selexipag, mientras que IQWiG, COPTES y CONITEC no recomiendan el empleo de esta tecnología. SMC acepta el uso de selexipag como terapia combinada en pacientes con HAP en clase funcional OMS III, que no están suficientemente controlados con un antagonista del receptor de endotelina (ARE) y un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (iFDE5) y que serían candidatos para el tratamiento con iloprost inhalado (tecnología disponible en el sistema sanitario escocés para pacientes con HAP, evaluada como intervención en el presente dictamen dado que no está aprobado su uso para la población de interés en EsSalud). CADTH aprueba el uso de selexipag para el tratamiento de la HAP en pacientes adultos con clase funcional OMS II a III con control inadecuado con una terapia de HAP de primera y segunda línea. SMC y CADTH reportan un beneficio clínico del empleo de selexipag en cuanto a un desenlace compuesto por muerte y complicaciones, precisando que no habría diferencia en las muertes por cualquier causa entre los grupos de selexipag y placebo, y que existiría un menor perfil de seguridad en el grupo de selexipag. Sin embargo, se requiere reducir el costo del fármaco para mejorar la costo-efectividad del empleo de esta tecnología.



- Por su parte, la ETS de IQWiG (2016) señala que no se disponen de datos para evaluar el beneficio a largo plazo de selexipag en pacientes con clase funcional OMS II o III insuficientemente controlados con un ARE y/o un iFDE5; dado que el nicho terapéutico de la tecnología estaría en ser alternativa a iloprost (tecnología disponible en el sistema sanitario alemán, y que se evaluó como intervención en el presente dictamen dado que no está aprobado su uso para esta población en EsSalud), no existiendo evidencia disponible para realizar esta evaluación. COPTES no recomienda la cobertura de selexipag; señalando que ofrece un escaso beneficio clínico en el tratamiento de la HAP, con un impacto presupuestal negativo. CONITEC en Brasil no recomienda la cobertura de selexipag basándose en los resultados del ECA GRIPHON donde, si bien selexipag tiene un mayor beneficio en comparación con placebo, este beneficio no se evidencia en menor mortalidad, además de presentar mayores eventos adversos.



- Respecto a los ECA, el estudio GRIPHON fue de diseño adaptativo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y de fase III. El desenlace primario fue de tipo compuesto incluyendo la muerte por cualquier causa y una complicación relacionada con la HAP hasta el final del período de tratamiento (siete días después de la última administración de selexipag o placebo para cada paciente), o lo que ocurriera primero. Los pacientes con HAP eran elegibles para participar en el estudio si estaban en clase funcional OMS II, III y IV y si no recibían tratamiento para la HAP o si recibían una dosis estable de un ARE, IFDE5, o ambos.



- Los resultados del estudio GRIPHON, mostraron un efecto a favor de selexipag, comparado con placebo, en el *hazard ratio* (HR) para el desenlace primario del estudio (muerte por cualquier causa o complicación por HAP) al final del período de tratamiento para todos los pacientes incluidos (HR = 0.60; IC 99 %: 0,46-0.78;  $p < 0.001$ ) y para los pacientes que recibían un ARE más un IFDE5 como terapia base (HR 0.63; IC 95 %: 0.44-0.90, valor de  $p$  no reportado). Cabe resaltar que más del 80 % de los eventos del desenlace compuesto primario fueron de progresión (disminución de la distancia recorrida en la prueba de la caminata de los seis minutos [6MWD] más empeoramiento de la clase funcional OMS o la necesidad de tratamiento adicional para HAP) o empeoramiento de la enfermedad que llevó a la hospitalización en todos los pacientes del estudio y en los pacientes que recibían como terapia de base un ARE más IFDE5. Si bien no se alcanzó la significancia estadística, se observó una mayor tasa de muertes por cualquier causa al final del período de tratamiento con selexipag que con placebo (28/582 [4.9 %] versus 18/574 [3.1 %]) para la totalidad de pacientes. Estos resultados señalarían que el efecto de selexipag comparado con placebo se sustentaría en disminuir la progresión de la enfermedad y la hospitalización, más no en disminuir la mortalidad. Para el desenlace secundario de muerte por cualquier causa, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de selexipag respecto al de placebo para la población general del estudio.



- En cuanto a la seguridad, casi la totalidad de pacientes del estudio GRIPHON presentó al menos un evento adverso, sin encontrar diferencia estadística entre los grupos de selexipag y placebo en la población total. De igual forma, no hubo diferencia significativa en la presencia de eventos adversos serios entre ambos grupos. Un mayor número de participantes discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el grupo de selexipag (14.3%) comparado con placebo (7.1%). Con ello, el equipo evaluador del IETSI considera que existirían problemas de seguridad del producto; dado que en el grupo de selexipag se presentó el doble de muertes durante el tratamiento que en el grupo de placebo.



- Entre las principales limitaciones del estudio GRIPHON como evidencia para el presente dictamen, se debe tener presente que estos resultados aplican a una población más amplia (pacientes con HAP, con o sin tratamiento previo y sin haberse definido el fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán). Adicionalmente, no se dispone de resultados específicos acerca del efecto en desenlaces de interés desde la perspectiva del paciente, como sobrevida global o calidad de vida, de selexipag más sildenafil más bosentán versus sildenafil más bosentán para pacientes con fracaso previo a la terapia con sildenafil más bosentán. Si bien en el estudio GRIPHON es probable que algunos pacientes tuvieran de base el esquema terapéutico sildenafil más bosentán, no se reportan resultados para esta subpoblación. Dada la ausencia de esta información, no se puede asegurar que los resultados del ECA GRIPHON sean aplicables a la población PICO de interés en el presente dictamen.



- Sobre los ECA de McLaughlin et al., y Hooper et al., estos estudios no fueron desarrollados para evaluar la utilidad de iloprost adicionado a un esquema de sildenafil más bosentán; sino para evaluar la adición de iloprost a un esquema de bosentán. McLaughlin et al., reportaron para la semana 12, que los pacientes que recibieron iloprost tuvieron un aumento medio de la prueba 6MWD de 30 m comparado al aumento medio de 6MWD de 4 m en el grupo que recibió placebo, así como la mejora en una clase funcional NYHA en el 34% de los pacientes con iloprost frente al 6% de los pacientes del grupo placebo. Los resultados de este ECA fase II son exploratorios al no haberse calculado un tamaño de muestra para identificar diferencias entre los grupos; requiriéndose confirmación de los resultados en un ECA fase III. Por su parte, el segundo estudio fue suspendido por futilidad dado que, en un análisis interino, los resultados hallados hacían pensar que fuera poco probable de alcanzar el desenlace primario propuesto en el estudio. Los resultados de seguridad de ambos estudios indican un ligero número mayor de eventos adversos en el grupo de iloprost, comparado a los grupos control. Sin embargo, debido a la escasa información brindada, no se puede profundizar en el análisis de la seguridad de la adición de esta tecnología.



- El experto clínico de EsSalud, señala que es esperable que los pacientes con HAP requieran en algún momento de su enfermedad disponer de una opción terapéutica ante el fracaso a la terapia combinada con sildenafil más bosentán. Adicionalmente menciona que, en enfermedades cardiovasculares se sigue la lógica de adicionar un fármaco de un grupo farmacológico distinto en caso el paciente no presente una respuesta favorable al tratamiento, para ayudar al control de la enfermedad. Por tal motivo, sugiere que la adición de iloprost inhalatorio a pacientes con un esquema previo de sildenafil más bosentán podría ser eficaz para el control de la enfermedad (dado que iloprost actúa por una vía distinta a la de sildenafil y bosentán). Finalmente, considera que existe



experiencia en el uso de iloprost en gestantes con HAP en EsSalud con un buen resultado en el control de la enfermedad.

- La opinión del experto clínico está en línea con las GPC incluidas (ESC/ERS y CHEST) que describen que la terapia combinada de dos o más clases de fármacos simultáneamente sería de utilidad en pacientes con HAP y fracaso terapéutico; siguiendo la lógica del empleo de fármacos que emplean mecanismos de acción distintos. Siendo que para la HAP existen medicamentos que actúan por vías distintas como la vía de la prostaciclina (prostanoides, como el iloprost o selexipag), la vía de la endotelina (ERA, como el bosentán) y la vía del óxido nítrico (iFDE5, como el sildenafil), los que podrían ser empleados en terapias combinadas para el control de la enfermedad.
- Con lo descrito previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) en el contexto de EsSalud, los pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso al tratamiento con sildenafil más bosentán, no disponen de una alternativa terapéutica; existiendo un vacío terapéutico; ii) existe incertidumbre sobre el balance riesgo-beneficio de la adición de selexipag o iloprost a un esquema de sildenafil más bosentán, debido principalmente a la ausencia de evidencia que responda directamente a la pregunta PICO establecida en el presente dictamen; iii) la GPC de ESC/ERS y el consenso de expertos de CHEST recomiendan el uso de un tercer producto farmacéutico para la terapia de pacientes con HAP con progresión o mantenimiento a pesar del uso de dos medicamentos específicos para la enfermedad; iv) si bien dos (SMC y CADTH) de las cinco ETS incluidas recomiendan el uso de selexipag, señalan que existen problemas de seguridad de la tecnología y su financiamiento queda condicionado a una reducción en el precio de adquisición que mejore su costo-efectividad; v) los ECA realizados en una población de pacientes con HAP (población más amplia que la población de interés del presente dictamen), sugieren que la adición de selexipag no tendría beneficios, comparado contra placebo, y que además se presentarían eventos adversos que llevarían a discontinuar esta terapia. En el caso de iloprost, la evidencia disponible corresponde a estudios con tamaños de muestra pequeños que no permiten concluir sobre la eficacia y seguridad de esta tecnología; vi) a pesar de la falta de evidencia, el experto clínico de la institución señala que es esperable que la adición de un fármaco con un mecanismo de acción distinto adicionado a un esquema doble, como iloprost, sea útil para el tratamiento de pacientes con HAP, además que se cuentan con experiencia de uso de la tecnología en la institución, la que sería bien tolerada por los pacientes; y vii) existe plausibilidad biológica para pensar que el uso de iloprost inhalado en pacientes con HAP y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán podría ser útil; dado que este fármaco emplea un mecanismo de acción distinto a sildenafil o bosentán, tal como lo indica el especialista y que también es descrito por las GPC de ESC/ERS y





CHEST, donde mencionan que, la terapia combinada de dos o más clases de fármacos administrados simultáneamente, sería de utilidad en pacientes con HAP y fracaso terapéutico. Por lo descrito, podemos concluir que iloprost podría considerarse como una alternativa de tratamiento en pacientes adultos con HAP clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de selexipag más sildenafil más bosentán en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán y aprueba el uso de iloprost en pacientes adultos con HAP clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost en adición a sildenafil más bosentán, comparado con el esquema sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) II, III y IV, con fracaso a la administración conjunta de sildenafil más bosentán. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud formulada por el Dr. Oscar Nelson Aguirre Zurita, médico especialista en cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio de productos farmacéuticos para ser evaluada, según la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1. Pregunta PICO formulada por el Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR.**

<b>P</b>	Paciente mayor de 18 años con Hipertensión Arterial Pulmonar (hipertensión pulmonar del grupo 1) en clase funcional II a III de la OMS; que no alcance metas terapéuticas de bajo riesgo con el estándar de tratamiento institucional (ERA y PDE5), para potenciar el efecto terapéutico al utilizar una tercera vía farmacológica con el objetivo de disminuir eventos de morbi-mortalidad.
<b>I</b>	Selexipag 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400 y 1600 ugr.
<b>C</b>	No hay comparador disponible
<b>O</b>	Disminuir eventos de morbimortalidad Disminuir tasa de hospitalizaciones Detener progresión de la enfermedad Disminuir la Resistencia Vascolar Pulmonar (RVP) Incrementar la capacidad de ejercicio (test de marcha de 6 minutos)

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación del Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier, médico cardiólogo del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la



evidencia. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación es la siguiente:

**Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista.**

<b>P</b>	Paciente adulto con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS* II, III y IV, con fracaso** a sildenafil y bosentán.
<b>I</b>	Selexipag más sildenafil más bosentán o Iloprost más sildenafil más bosentán
<b>C</b>	Sildenafil más bosentán
<b>O</b>	Sobrevida global Capacidad funcional Hospitalización Calidad de vida Eventos adversos



\* Clase funcional OMS para hipertensión pulmonar:

I: no se tiene limitación de la actividad física, especialmente por disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

II: no se presenta una limitación leve de la actividad física: no tiene síntomas en reposo, pero la actividad física normal provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

III: se presenta una moderada limitación de la actividad física, no tiene síntomas en reposo, pero la mínima actividad física provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

IV: es incapaz de desarrollar cualquier actividad física y puede presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha incluso en reposo. La disnea y la fatiga pueden estar presentes en reposo y aumentan con cualquier esfuerzo.

\*\* Definido por no alcanzar un riesgo bajo, según la clasificación de la Evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la Guía ESC/ERS 2015.



## B. ASPECTOS GENERALES

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un tipo raro de hipertensión pulmonar caracterizado por la presencia de hipertensión pulmonar precapilar (presión de enclavamiento pulmonar  $\leq 15$  mmHg y una resistencia vascular pulmonar  $> 3$  UW) en ausencia de otras causas como enfermedades pulmonares, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica u otras enfermedades raras (Simonneau et al. 2013). Estudios conducidos en Europa señalan una prevalencia de entre 5 a 52 casos de HAP por millón de personas (Badesch et al. 2010, Peacock et al. 2007) y de 12.4 casos por millón en EE. UU. (Frost et al. 2011). Asimismo, la incidencia de la HAP se calcula de 5 a 10 por



millón de personas al año para la forma idiopática (sin causa subyacente) (Channick et al. 2001). En el Perú no se cuentan con estudios sobre la prevalencia o incidencia de la HAP. Un reporte de casos señala que, entre mayo del 2012 y abril del 2013, 42 pacientes fueron atendidos por hipertensión pulmonar en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) de EsSalud. De ellos, 36 tuvieron diagnóstico de HAP, con una media de edad de 29 años (rango: 7 – 63) y el 61 % fueron de sexo femenino (Aguirre-Zurita 2016).


El estado del paciente con HAP puede ser clasificado con el empleo de clases funcionales, que permite comprender cómo el paciente se ve afectado por la enfermedad en su calidad de vida diaria, sirviendo además para el establecimiento del manejo terapéutico por parte del equipo médico. En las GPC se hace mención a la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS), establecida originalmente en 1998. Esta clasifica a los pacientes según la gravedad de los síntomas del paciente con hipertensión pulmonar (Galiè et al. 2015, Klinger et al. 2019). Esta clasificación es una adaptación para pacientes con hipertensión pulmonar de la clasificación funcional de la *New York Health Association* (NYHA) de 1928 para pacientes con enfermedades cardiovasculares; teniendo en cuenta el síncope, un síntoma de relevancia en pacientes con HAP. Por ello, en distintos documentos sobre HAP, los nombres de estas clasificaciones son usados de forma indistinta.



La clasificación de la OMS establece cuatro clases: clase I, pacientes con HAP pero sin limitación de la actividad física (la actividad física ordinaria no causa dificultad para respirar, cansancio o dolor en el pecho, mareos o síncope); clase II, pacientes con HAP que presentan una ligera limitación de la actividad física, pero se sienten cómodos en reposo (la actividad física ordinaria causa dificultad para respirar, cansancio o dolor en el pecho, mareos o incluso síncope); clase III, pacientes con HAP que presentan una marcada limitación de la actividad física pero se sienten cómodos en reposo (una actividad menor a la normal causa dificultad para respirar, cansancio o dolor en el pecho, mareos o incluso síncope); y clase IV, pacientes con HAP con incapacidad para realizar actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha, disnea y/o fatiga, que pueden presentarse incluso en reposo; siendo que la incomodidad aumenta con cualquier actividad física.



En EsSalud, los pacientes con HAP disponen de sildenafil para el tratamiento de la enfermedad. En caso de que el paciente no presente un adecuado control de la enfermedad, se puede brindar bosentán, producto farmacéutico también disponible en EsSalud. Cabe mencionar que, en las GPC sobre HAP se incluye a estos dos fármacos como terapias específicas para el tratamiento de pacientes con HAP (Galiè et al. 2015, Klinger et al. 2019). Adicionalmente, en EsSalud se dispone de iloprost para su uso en condiciones clínicas específicas: 1) pacientes con hipertensión pulmonar (incluyendo a la HAP) en riesgo de fallo ventricular derecho agudo en el período perioperatorio de una cirugía cardíaca (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) 2015) y 2) junto con sildenafil en gestantes con HAP clase funcional OMS III




(Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) 2019), para su uso por fuera de petitorio. A pesar de ello, existen pacientes con HAP fuera de estas condiciones clínicas que no logran un control adecuado de la enfermedad con el tratamiento combinado de sildenafil más bosentán, existiendo la necesidad de brindar una terapia que logre el control de la enfermedad a través de adicionar un tercer fármaco. Por ello, los médicos de EsSalud solicitan la aprobación de uso de selexipag (producto farmacológico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud) o de iloprost (aprobado para pacientes con HAP dentro del periodo intraoperatorio de una cirugía cardíaca o en mujeres gestantes), asociado a sildenafil más bosentán, con el fin de lograr una mayor sobrevida y mejor calidad de vida en pacientes con HAP que han fracasado al tratamiento con esta combinación.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán, comparado con sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con HAP, clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán.



### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

#### **Selexipag**



Selexipag es un agonista selectivo del receptor de prostaciclina diferenciado de la prostaciclina y sus análogos. Selexipag es hidrolizado por las carboxilesterasas, produciéndose su metabolito activo. Selexipag y su metabolito activo (aproximadamente 37 veces más potente que selexipag) son agonistas de alta afinidad del receptor de prostaciclina; con una elevada selectividad para este receptor frente a otros receptores prostanoideos (EP1–EP4, DP, FP y TP). La estimulación del receptor de prostaciclina mediada por selexipag y su metabolito activo produce vasodilatación, efectos antiproliferativos y antifibróticos (European Medicines Agency 2019).

Selexipag fue aprobado en 2016 por la European Medicines Agency (EMA). En la última versión del inserto (16 de octubre de 2019), EMA señala que selexipag está indicado para pacientes con HAP en clase funcional OMS II-III y en terapia combinada en pacientes controlados de forma insuficiente con un antagonista del receptor de la endotelina (ARE) y/o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (IFDE5), o en monoterapia en pacientes que no son candidatos a estas terapias (European Medicines Agency 2019). Por su parte, la Food and Drug Administration de los Estados Unidos (FDA) aprobó en 2015 el uso de selexipag. La FDA señala en la última versión del inserto (setiembre de 2019) que selexipag está indicado para el tratamiento de la HAP (clase funcional OMS I), con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP (Food and Drug Administration 2021). El inserto de

selexipag aprobado por FDA no describe su uso en terapia combinada para la HAP (Food and Drug Administration 2021).

Respecto a la indicación de selexipag, EMA y FDA indican que la dosis del fármaco a administrar debe ajustarse a cada paciente hasta alcanzar la dosis más alta tolerada de forma individual, la que puede oscilar entre 200 y 1600 microgramos, administrados dos veces al día (está es la dosis de mantenimiento individualizada), y siendo la dosis inicial recomendada de 200 microgramos administrados dos veces al día (cada 12 horas). Los incrementos de dosis deben ser de 200 microgramos administrados dos veces al día, con intervalos de una semana (European Medicines Agency 2019, Food and Drug Administration 2021).

De acuerdo con la información de etiqueta aprobada por la FDA, las reacciones adversas que ocurren con mayor frecuencia ( $\geq 5\%$ ) con selexipag en comparación con placebo son: Dolor de cabeza, diarrea, dolor de mandíbula, náuseas, mialgia, vómitos, dolor en las extremidades y enrojecimiento. Asimismo, se contraindica su uso concomitante con inhibidores potentes de CYP2C8. Además, entre las advertencias y precauciones del uso de selexipag figura el edema pulmonar en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar, que en caso de confirmarse, se debe suspender el tratamiento (Food and Drug Administration 2021).

### **Iloprost**

Iloprost, es un análogo sintético de la prostaciclina cuyos efectos farmacológicos *in vitro* incluyen la inhibición de la agregación, adhesión y liberación plaquetarias, dilatación de arteriolas y vénulas, aumento de la densidad capilar y disminución de la permeabilidad capilar aumentada en la microcirculación provocada por mediadores tales como serotonina o histamina y la estimulación del potencial fibrinolítico endógeno. La utilidad clínica descrita de este producto incluye la vasodilatación directa del lecho arterial pulmonar, conllevando a una mejoría significativa de la presión arterial pulmonar, de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardiaco y de la saturación venosa de oxígeno mixta (European Medicines Agency 2021).

Iloprost fue aprobado en 2009 por la EMA. En la última versión del inserto (01 de febrero de 2021), la EMA señala que iloprost está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión pulmonar primaria, clase funcional NYHA III, para mejorar los síntomas y la capacidad para realizar ejercicio físico (European Medicines Agency 2021). La FDA aprobó en 2004 el uso de iloprost. La FDA señala en la última versión del inserto (16 de diciembre del 2019) que iloprost está indicado para el tratamiento de pacientes con HAP con la finalidad de mejorar un desenlace compuesto que consiste en: tolerancia al ejercicio, control de los síntomas (clase funcional NYHA) y ausencia de deterioro (Food and Drug Administration 2019). Los insertos de iloprost emitidos por la EMA y la FDA no describen su uso en terapia combinada para la HAP.



La dosis de iloprost (por vía inhalatoria) debe administrarse de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerabilidad individuales. Sobre la dosis por sesión de inhalación, la primera dosis inhalada debe ser de 2.5 microgramos administrado por la boquilla del nebulizador. De tolerarse bien esta dosis, se debe aumentar a 5 microgramos y mantenerse en dicha dosis (de presentarse mala tolerabilidad de la dosis de 5 microgramos, la dosis se debe reducir a 2.5 microgramos). La duración del tratamiento con esta tecnología dependerá de la situación clínica y criterio médico. La EMA hace mención a que el tratamiento con este medicamento sólo debe iniciarlo y controlarlo un médico con experiencia en el tratamiento de la HAP (European Medicines Agency 2021). Los insertos de la EMA y la FDA describen la utilización de nebulizadores con sistemas electrónicos específicos para la administración de iloprost inhalado; incluyendo a los denominados Breelib, I-neb® AAD® y Venta-Neb. Estos sistemas cuentan con evaluación de la eficacia y tolerabilidad para la administración de iloprost (European Medicines Agency 2021, Food and Drug Administration 2019).

Cabe precisar que, selexipag e iloprost no están incluidos en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (DIGEMID 2018). Asimismo, selexipag no está incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Por su parte, en EsSalud se dispone de iloprost para su uso por fuera de petitorio en dos condiciones clínicas específicas: 1) pacientes con hipertensión pulmonar (incluyendo a la HAP) en riesgo de falla ventricular derecha aguda durante el período perioperatorio de una cirugía cardíaca y 2) en uso conjunto a sildenafil en gestantes con HAP clase funcional OMS III.

En el portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID), sección "Registro Sanitario", figura como vigente los siguientes registros sanitarios de los compuestos activos selexipag e iloprost (Dirección General de Medicamentos 2021b):

**Tabla 3. Registros sanitarios de selexipag (DIGEMID – MINSa 2021).**

Registro Sanitario	Nombre	Titular	Fecha de Vencimiento
EE06323	Upravi 200 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	29/8/2023
EE06437	Upravi 1000 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	4/10/2023
EE06439	Upravi 1200 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	5/10/2023
EE06463	Upravi 1600 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	19/10/2023
EE06465	Upravi 1400 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	19/10/2023
EE06468	Upravi 1400 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	22/10/2023
EE06471	Upravi 800 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	22/10/2023
EE06473	Upravi 600 mcg	Johnson & Johnson del Perú S.A.	22/10/2023



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 012-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2021  
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SELEXIPAG O ILOPROST ADICIONADO A SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN, COMPARADO CON SILDENAFILO  
 MÁS BOSENTÁN, EN PACIENTES ADULTOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR, CLASE FUNCIONAL OMS II, III Y IV CON  
 FRACASO A SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN



EE01822	Ventavis 10 mcg/mL	Bayer S.A.	7/10/2024
---------	-----------------------	------------	-----------

Fuente: DIGEMID (Información al 12 de abril de 2021).

Respecto al costo de las tecnologías, el precio de selexipag no está disponible en el Observatorio de precios de DIGEMID (Dirección General de Medicamentos 2021a). Dado que no se encontró información sobre el precio de la tecnología selexipag a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (observatorio de precios de DIGEMID), se consultaron los precios de selexipag para otros países de la Región, encontrándose que el portal Kairos Argentina reporta un precio comercial por 60 comprimidos de selexipag 200 mcg de \$709665.11 pesos argentinos, equivalente a \$11827.75 pesos argentinos por comprimido (Kairos 2021), lo que se corresponde al cambio de moneda a soles de S/ 465.376 por comprimido (tipo de cambio: 1 peso argentino=0.039 soles peruanos para el 12 de abril de 2021). De acuerdo con las indicaciones de uso de selexipag, si el paciente tolera bien las dosis de tratamiento, recibirá 140 comprimidos de selexipag 200 mcg durante las primeras 4 semanas (equivalente a S/ 65152.64) y continuará con 8 comprimidos/día de selexipag por día (equivalente a S/ 3723.01 por día)



Acerca de iloprost, el sistema de información SAP de EsSalud señala que el costo de adquisición de iloprost 10 mcg/mL fue de 67.80 soles para el 21 de mayo de 2020. De acuerdo con las indicaciones de uso, si el paciente tolera bien las dosis de tratamiento, requerirá hasta un máximo de 9 ampollas de iloprost 10 mcg/mL (equivalente a S/ 610.2 por día).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura científica con el objetivo de identificar evidencia sobre la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán, comparado con sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán.

Para identificar documentos de interés para la presente evaluación, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Además, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas), y sitios web de organizaciones internacionales en cardiología como *European Respiratory Society* (ERS) y *European Society of Cardiology* (ESC).

Se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health* (<https://clinicaltrials.gov/>) e *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) para la identificación de estudios que emplearan las tecnologías de interés. Finalmente, se revisaron protocolos para RS que pudieran contemplar el uso de la tecnología de interés en el portal PROSPERO del *Centre for Reviews and Dissemination de la University of York* (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) y en el *Systematic Review Register del Joanna Briggs Institute Centre* ([https://joannabriggs.org/resources/systematic\\_review\\_register](https://joannabriggs.org/resources/systematic_review_register)).

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Por ello, se empleó términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas utilizadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo



electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posterior al 9 de febrero de 2021 y se actualizaron las búsquedas al 12 de abril de 2021 en cada una de las bases de datos.

Las estrategias de búsquedas según las bases de datos bibliográficas y los resultados obtenidos para cada una de estas bases se describen en las tablas de la sección Material Suplementario.

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ECA). Los documentos incluidos debían responder a la pregunta PICO de interés propuesta en el presente dictamen. La búsqueda fue restringida a documentos en inglés y español.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes, proceso realizado por dos evaluadores de manera independiente a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>). Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían de mayor información para decidir su inclusión. Para la segunda fase, todos los documentos seleccionados en la primera fase fueron revisados a texto completo por un evaluador.

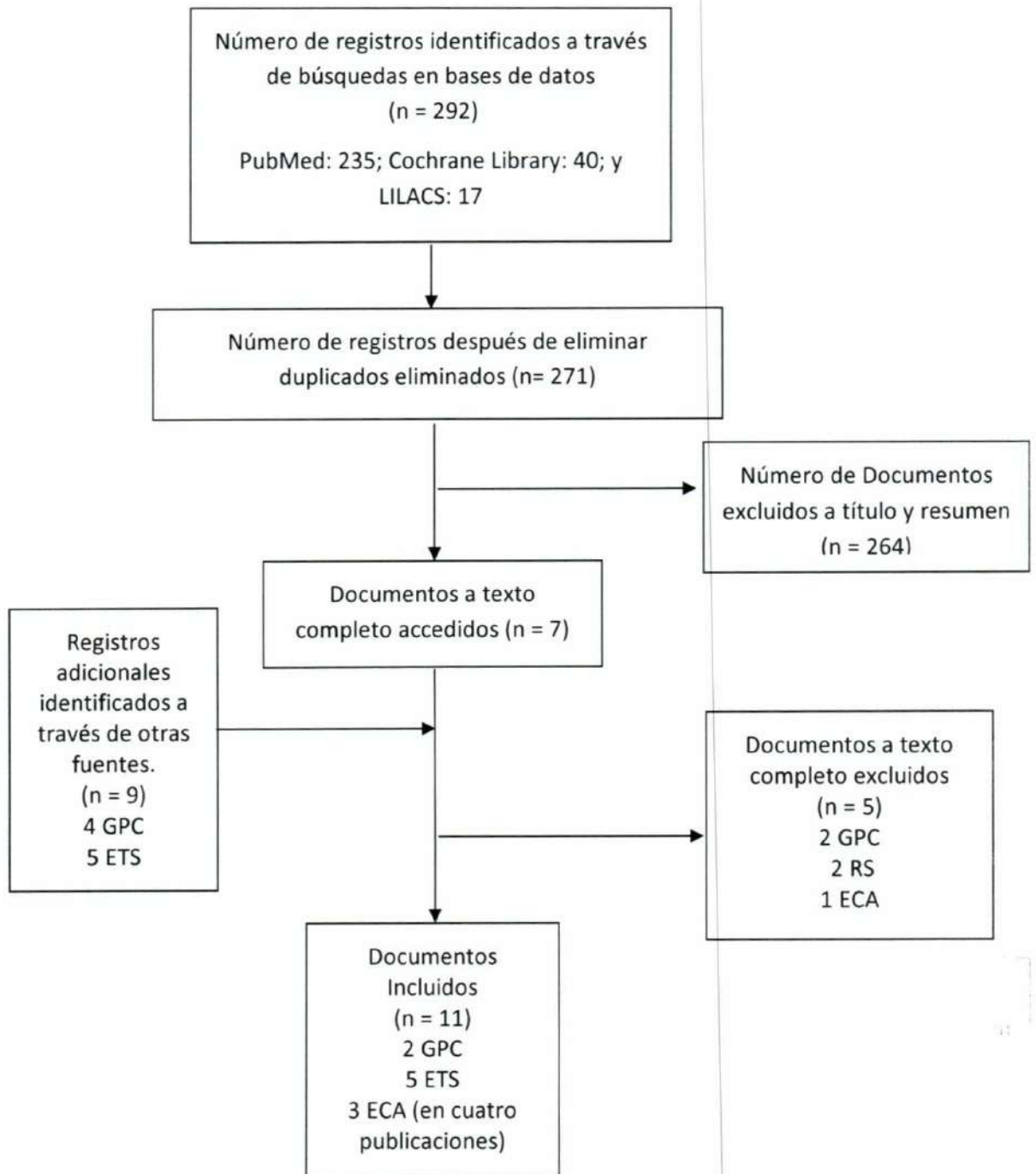
De esta manera, se seleccionarían GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis y ECA que aportaran evidencia para responder la pregunta PICO. La secuencia para la selección de los documentos finalmente incluidos como parte de la evidencia en la presente evaluación pueden observarse en el flujograma de selección de bibliografía disponible en la sección "Resultados" del presente dictamen (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron aquellas más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron sus recomendaciones de la evidencia obtenida a través de la revisión sistemática de la literatura científica. En cuanto a las ETS, se seleccionaron las que terminaran en recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal ClinicalTrials.gov, estos fueron incluidos siempre que aportaran datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos que no estuvieran disponibles en los documentos publicados sobre estos ensayos.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



GPC: guía de práctica clínica, ETS: evaluaciones de tecnologías sanitarias, ECA: ensayo clínico aleatorizado



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta la evidencia incluida siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Galié N et al., 2015 - ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) (Galié et al. 2015).
- Kingler et al., Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report (Klinger et al. 2019)



#### Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Los siguientes documentos no fueron incluidos en la descripción de la evidencia al ser un consenso de expertos anterior a la disponibilidad de selexipag, por lo que esta tecnología no fue contemplada en las recomendaciones dadas por este panel de expertos (McLaughlin et al.) y por ser una versión anterior de una GPC incluida en este dictamen (Taichman et al.).

- McLaughlin et al., 2009 - ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension (McLaughlin et al. 2009).
- Taichman et al., 2014 - Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. CHEST Guideline and Expert Panel Report (Taichman et al. 2014)

### Evaluaciones de tecnologías sanitarias

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Scottish Medicines Consortium. Resubmission selexipag, 200 microgram, 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1,000 microgram, 1,200 microgram, 1,400 microgram, 1,600 microgram film-coated tablets (Uptravi®) SMC No. 1235/17 (Scottish Medicines Consortium 2018).





- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian drug expert committee final recommendation. Selexipag (Uptravi — Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016).
- Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Selexipag (pulmonary arterial hypertension) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 (IQWiG 2016).
- Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias (COPTES). Selexipag para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias 2020).
- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar (CONITEC 2016).

### Revisiones sistemáticas

No se identificaron RS que respondan a la pregunta PICO de interés. Las dos RS identificadas y no incluidas realizaron comparaciones indirectas entre esquemas terapéuticos para la HAP. Sin embargo, ninguna de estas comparaciones indirectas incluye a los esquemas terapéuticos evaluados en esta ETS.

#### Publicaciones **NO** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Wang S et al., 2018 - A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension (Wang et al. 2018).
- Jain S et al., 2017 - Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis (Jain et al. 2017).

### Ensayos clínicos

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Sitbon O et al., 2015 - Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (Sitbon et al. 2015).
- Coghlan JG et al., 2018 - Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination



Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study (Coghlan et al. 2018).

- McLaughlin et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension (McLaughlin et al. 2006).
- Hoeper et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (Hoeper et al. 2006).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

El siguiente documento no fue incluido dado que evalúan a pacientes con HAP sin tratamiento previo para la enfermedad, por lo que corresponden a una población diferente de la PICO interés para el presente dictamen.

- Olschewski et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension (Olschewski et al. 2002).



**Ensayos clínicos en curso o no publicados**

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados que respondieran a la pregunta PICO de este dictamen.

**B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

**I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA**

**Galiè N et al., 2015 - ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)(Galiè et al. 2015)**

Esta GPC fue elaborada por la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* (ESC/ERS, por sus siglas en inglés) para brindar recomendaciones respecto al diagnóstico y tratamiento de la HAP. La GPC basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y consenso de expertos. Los autores señalan que la realización de esta guía incluyó una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre el diagnóstico, tratamiento, prevención y rehabilitación de los pacientes con HAP. Esta GPC se elaboró siguiendo las normas de la ESC; clasificando la información según el





grado de recomendación y nivel de evidencia<sup>1</sup>. Esta GPC incluyó como evidencia para sus recomendaciones lo reportado en el ECA GRIPHON, documento incluido en el cuerpo de evidencias del presente dictamen.

La GPC de ESC/ERS recomienda que, en caso el paciente con HAP clase funcional II al IV no presente una respuesta adecuada a la terapia secuencial doble, es recomendable brindar un esquema triple (Recomendación IIB, nivel de evidencia C). Específicamente para el escenario en que un paciente no presente una respuesta favorable a la terapia de sildenafil más bosentán (de interés para el presente dictamen), la GPC de ESC/ERS señala como alternativa el esquema de selexipag más sildenafil más bosentán, señalando para las clases funcionales OMS II y III como recomendación I, nivel de evidencia B y para la clase funcional OMS IV como recomendación IIa, nivel de evidencia C. Se debe precisar que ESC/ERS hace mención que al momento en que esta guía fue presentada, selexipag no contaba con autorización de la EMA. Para esta recomendación, ESC/ERS menciona al ECA GRIPHON como evidencia, ECA incluido como parte del cuerpo de evidencias de la presente evaluación.



Respecto a la calidad metodológica de la GPC, se encontraron las siguientes limitaciones en la metodología: No se especifica el período en el cual se realizó la búsqueda de información, el documento carece de una descripción clara sobre el empleo de bases de datos bibliográficas y la selección de los estudios, inexistencia de un proceso de revisión externa y la ausencia de planes de actualización de la GPC a futuro. Adicionalmente, se debe considerar que algunos integrantes del equipo elaborador de la guía declararon haber recibido honorarios por parte de la industria farmacéutica, y parte de ellos, haber participado en los estudios de fármacos específicos como ponentes, consultores, investigadores, entre otros.

De este modo, la GPC de ESC/ERS señala que, en caso un paciente con HAP no presente un resultado favorable al esquema doble de tratamiento con dos medicamentos específicos para la HAP, una alternativa disponible es el uso de esquemas triples de tratamiento. Específicamente, la GPC describe como opción de tratamiento a la adición de selexipag a un esquema de sildenafil más bosentán en caso el paciente no presente una respuesta favorable a estos dos últimos. Estas recomendaciones son de utilidad para el presente dictamen en donde se busca evaluar el uso de selexipag más sildenafil más bosentán (esquema triple) en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV, que presentan fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán (esquema doble).

<sup>1</sup> Clasificación de la evidencia en GPC ESC/ERS:

Clase I: Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento

Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia

Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión

Clase III: Evidencia o acuerdo general que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial




## Kingler et al. Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report (Klinger et al. 2019)

El objetivo de esta GPC fue emitir recomendaciones útiles y clínicamente relevantes sobre terapias médicas para la HAP para los médicos que tratan pacientes adultos con HAP. La pregunta formulada para guiar el desarrollo del documento fue la siguiente: Para pacientes adultos con HAP, ¿cuál es la efectividad y seguridad comparativa de farmacoterapias del tipo monoterapias o terapias combinadas (usando bloqueantes de los canales de calcio, prostanoides, antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, estimuladores de la guanilato ciclasa soluble o derivados de prostaciclina oral y agonistas del receptor de prostaciclina), rehabilitación cardiopulmonar, cuidados paliativos, cuidados de apoyo, y atención preventiva en desenlaces en los pacientes a medio y largo plazo?


Respecto a la identificación y revisión de la evidencia, se señala que se buscó en las bases de datos bibliográficas MEDLINE a través de PubMed y Biblioteca Cochrane hasta julio de 2016. La búsqueda estuvo limitada a ECA en idioma inglés. Adicionalmente, se realizaron búsquedas manuales complementarias. Posteriormente, se examinaron títulos y resúmenes de forma independiente por dos revisores para evaluar su potencial relevancia. Los artículos incluidos por los revisores se sometieron a una evaluación a texto completo, en la que participaron investigadores de forma independiente e indicaron cuáles incluir para la extracción de datos. Cualquier desacuerdo se trató mediante un tercero dirimente.

Para evaluar la calidad de los documentos, CHEST empleó el sistema GRADE. Para la gradación de las recomendaciones, CHEST empleó un sistema de elaboración propia basada en GRADE<sup>2</sup>; señalando que, las recomendaciones tuvieron dos partes: La fuerza de la recomendación y la calificación promedio de la calidad de la evidencia. Si la evidencia era insuficiente, pero fuera requerido establecer una recomendación, esta se estableció por un consenso de expertos. Todas las recomendaciones y sugerencias redactadas se presentaron al panel en una encuesta de votación anónima para lograr el consenso a través de la técnica Delphi; pidiendo a los panelistas que indicaran su nivel de acuerdo en cada afirmación, utilizando una escala Likert de 5 puntos derivada de la cuadrícula GRADE.


<sup>2</sup> Gradación de recomendación. Sistema de gradación CHEST  
Fuerte recomendación, evidencia de alta calidad  
Fuerte recomendación, evidencia de calidad moderada  
Fuerte recomendación, evidencia baja calidad  
Fuerte recomendación, muy baja calidad de evidencia  
Débil recomendación (condicional), alta calidad de evidencia  
Débil recomendación (condicional), baja calidad de evidencia  
Débil recomendación (condicional), muy baja calidad de evidencia  
Sin gradación, basado en consenso



Como recomendaciones, CHEST describe que, para pacientes con HAP clase funcional OMS III o IV con estado clínico inadecuado o en deterioro a pesar de una terapia con dos clases de fármacos específicos para la HAP, se sugiere agregar una tercera clase de terapia para la HAP. Esta recomendación es dada en base a un consenso de expertos y señalan que el manejo terapéutico de estos pacientes debe realizarse en centros que cuenten con experiencia en la evaluación y tratamiento de este tipo de pacientes.



Respecto a la calidad metodológica de la GPC, esta guía presenta algunas limitaciones. Por ejemplo, se encontró que el documento especifica el período en el cual se realizó la búsqueda de información, presenta de forma clara el empleo de bases de datos bibliográficas y la selección de los estudios, hace mención a un proceso de revisión externa, y señala planes de actualización de la GPC, aunque no especifica este proceso. Adicionalmente, se describe que todos los participantes del desarrollo de la guía fueron evaluados respecto a potenciales conflictos de interés; señalando que, dado que esta es una enfermedad rara sería complicado excluir a personas que no tuvieran algún potencial conflicto. Por lo tanto, los miembros del equipo elaborador de la guía declararon sus conflictos de interés, los cuáles están disponibles de forma libre para su revisión (los potenciales conflictos incluyeron el haber recibido honorarios por parte de la industria farmacéutica, haber participado en los estudios de fármacos específicos como ponentes, consultores, investigadores, entre otros).




De este modo, la GPC de CHEST recomienda la adición de un fármaco de una clase diferente a un esquema combinado con dos clases de fármacos específicos para la HAP en pacientes que no presentan una respuesta favorable al tratamiento. Se debe precisar que CHEST no hace una mención en específico a la adición de selexipag o iloprost como alternativas a adicionar a un esquema previo con sildenafil más bosentán, siendo que se hace mención a las dos tecnologías en evaluación como alternativas de tratamiento en pacientes con HAP. Esta recomendación es de utilidad para el presente dictamen en donde se busca evaluar el uso de selexipag más sildenafil más bosentán (esquema triple) en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV, que presentan fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán (esquema doble).


## II. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

**Scottish Medicines Consortium. Resubmission selexipag, 200 microgram, 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1,000 microgram, 1,200 microgram, 1,400 microgram, 1,600 microgram film-coated tablets (Uptravi®) SMC No. 1235/17 (Scottish Medicines Consortium 2018)**


SMC realizó una ETS para evaluar el uso de selexipag para el tratamiento a largo plazo de la HAP en pacientes adultos con clase funcional OMS II a III, ya sea como terapia



combinada en pacientes insuficientemente controlados con un ARE y/o un iFDE5 o como monoterapia en pacientes que no son candidatos para estas terapias. SMC acepta el uso restringido de selexipag bajo esta indicación: terapia combinada en una subpoblación de pacientes con HAP (específicamente aquellos en clase funcional OMS III que no están suficientemente controlados con un ARE y un iFDE5) candidatos para el tratamiento con iloprost inhalado y que pueden ingresar a un programa de acceso a medicamentos que permita que el uso de selexipag sea costo-efectivo. Se debe mencionar que iloprost está disponible para su uso en pacientes con HAP en el sistema sanitario escocés; mientras que en EsSalud, el uso de iloprost está aprobado para dos condiciones específicas: En pacientes con riesgo de fallo ventricular derecho agudo en el período perioperatorio de una cirugía cardíaca y en gestantes con HAP clase funcional OMS III.



Dentro de la evidencia incluida por la agencia, se encuentra el estudio GRIPHON (incluido como parte de la evidencia en la presente evaluación). Respecto a la eficacia de selexipag, la agencia señala que para un desenlace primario de tipo compuesto que incluyó muertes y complicaciones por HAP en pacientes con HAP en clase funcional OMS III, se encontró de forma estadísticamente significativa menos eventos del desenlace primario en el grupo al que se adicionó selexipag, en comparación con placebo, para la población general del estudio. Sin embargo, esta diferencia no fue significativa para el subgrupo de pacientes con HAP clase funcional OMS III que recibían terapia doble con un ERA más un iFDE5 como terapia de base, según describe SMC. En relación a ello, SMC señala que estas diferencias en el desenlace primario estarían basadas principalmente por eventos de morbilidad (progresión de la enfermedad u hospitalización por empeoramiento de la HAP). La agencia además señala que, en el análisis de muertes por todas las causas, no existió diferencia estadísticamente significativa entre adicionar selexipag o placebo para los desenlaces de muerte por cualquier causa o muerte por HAP.



SMC señala que la mayoría de los pacientes en el estudio GRIPHON informaron un evento adverso: 98 % (565/575) en el grupo de selexipag y 97 % (559/577) en el grupo de placebo. La frecuencia de eventos adversos serios fue 44 % y 47 %, respectivamente. SMC también destaca que un porcentaje significativamente mayor de pacientes discontinuó el uso de selexipag (14 %) debido a eventos adversos, frente a placebo (7.1 %). Adicionalmente, SMC menciona que la frecuencia de pacientes reportados como fallecidos hasta el final del periodo de seguimiento fue del 8.0 % (46/574) en el grupo de selexipag y del 6.4 % (37/582) en el grupo de placebo. En el subgrupo de 255 pacientes con capacidad funcional OMS III que recibían un ARE y un iFDE5 al inicio del estudio, el 98 % (120/122) de pacientes en el grupo de selexipag y el 100 % (133/133) del grupo placebo informaron un evento adverso; 49 % (60/122) y 54 % (72/133) presentaron un evento adverso serio y 20 % (24/122) y 7.5 % (10/133) discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos, respectivamente.



SMC señala que el fabricante presentó un análisis de costo-efectividad que comparó selexipag e iloprost inhalado para para el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, con capacidad funcional OMS III, y que no estaban suficientemente controlados con una terapia combinada que comprende un ARE y un iFDE5. Para ello, emplearon un modelo de Markov de microsimulación a nivel de paciente, con corrección de medio ciclo y a ciclos de tres meses en un horizonte temporal de 30 años. Todos los pacientes ingresaron al modelo en estado de salud con capacidad funcional III y comenzaron selexipag o iloprost inhalado (adicional a ARE más iFDE5). SMC señala que, considerando que los pacientes con HAP accedan a un programa de acceso a medicamentos (denominado PAS) que reduce el precio de la tecnología, el uso de selexipag sería costo-efectivo en el sistema sanitario escocés para el caso base y en el subgrupo de pacientes en terapia con ARE e iFDE5. Sobre este análisis, los evaluadores del SMC señalan que selexipag es una droga huérfana y con ello, a pesar de las debilidades del análisis económico descritas por SMC (desconocerse la eficiencia a largo plazo del selexipag, no disponerse de datos de comparación directa con iloprost o desconocerse la preferencia de los pacientes por una terapia oral [selexipag] versus una inhalatoria [iloprost]), la agencia señala que puede aceptar cierta incertidumbre en el modelo económico de costo-efectividad. Cabe precisar que esta evaluación económica no es directamente aplicable al sistema sanitario de EsSalud debido a diferencias en los sistemas de financiación de medicamentos y la diferencia en los comparadores para evaluar la costo-efectividad de la tecnología.



De esta forma, SMC recomienda el empleo de selexipag como terapia combinada con un ARE o IFDE5 en pacientes con HAP en clase funcional OMS III que no están suficientemente controlados con un ARE y un iFDE5 y que serían candidatos para el tratamiento con iloprost inhalado basado en la mejora para un desenlace compuesto de muerte y complicaciones, siendo que el beneficio estaría en la disminución de las complicaciones dado que no se evidencia diferencia en la mortalidad entre los grupos de selexipag y placebo. Cabe precisar que la recomendación de uso de selexipag se da bajo un escenario de que los pacientes puedan formar parte de un PAS (reducción de costo de la tecnología que hace costo-efectivo el empleo de la misma para el sistema sanitario escocés), siendo que este tipo de acuerdos en torno al costo de medicamentos no son extrapolables al sistema sanitario de EsSalud.



**Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Selexipag (Uptravi — Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health 2016)**

CADTH realizó una ETS para establecer una recomendación final sobre el empleo de selexipag en pacientes con HAP. Así, se recomendó el financiamiento de selexipag para el tratamiento a largo plazo de la HAP, HAP hereditaria, HAP asociada con trastornos



del tejido conectivo y HAP asociada con cardiopatía congénita, en pacientes adultos con clase funcional OMS II a III, para retrasar la progresión de la enfermedad en el escenario de pacientes con control inadecuado de la enfermedad con una terapia de HAP de primera y segunda línea. Las condiciones para el financiamiento establecidas fueron: tratamiento prescrito por un clínico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la HAP y precio reducido del producto.




Para esta ETS, CADTH evaluó los datos del ECA GRIPHON, estudio incluido en el presente dictamen como parte del cuerpo de evidencias y que será descrito en la sección de ensayos clínicos. Así, CADTH menciona que, 140 pacientes en el grupo selexipag (24,4 %) y 212 pacientes en el grupo placebo (36,4 %) presentaron el desenlace primario (muertes o complicaciones por HAP), existiendo diferencia estadísticamente significativa a favor del grupo de selexipag comparado con placebo (HR para el desenlace primario de 0,61 [IC 99 %: 0,46 a 0,81]), lo que corresponde a una reducción del riesgo relativo del 39 % y una reducción del riesgo absoluto del 12 %. CADTH señala que los resultados en el desenlace primario fueron impulsados por la hospitalización por HAP y la progresión de la enfermedad dado que la mortalidad por cualquier causa hasta el cierre del estudio, fueron similares en entre selexipag (n = 100, 17,4 %) y placebo (n = 105, 18,0 %), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (HR = 0,97 [IC 99 %: 0,68 a 1,39]). Además, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas generales de hospitalización o el número de días que pasaron en el hospital después de que estas tasas se ajustaron por el tiempo acumulado en el estudio a nivel de grupo. Finalmente, CADTH hace mención en cuanto a la seguridad que, los eventos adversos serios fueron similares en el grupo de selexipag (44 %) y placebo (47 %).


En cuanto a la costo-efectividad, CADTH describe que, al momento de la evaluación, el producto tenía un precio de \$ 64.17 por tableta para todas las dosis disponibles, con un costo anual de selexipag de \$ 46 842 por paciente. CADTH señaló que el fabricante presentó una evaluación económica desde la perspectiva del financiador público canadiense, para determinar la relación de costo-efectividad de selexipag cuando se agrega a la terapia actual (un ARE, un iFDE5, un ARE y un iFDE5, o ningún tratamiento); en comparación con la terapia actual sola, en pacientes con HAP durante un horizonte temporal de 30 años, con una edad promedio de 45 a 54 años al ingreso al modelo. El análisis del fabricante se basó en la simulación de 10 pacientes, donde la razón incremental de costo-efectividad (ICER)<sup>3</sup> fue de \$ 187 418 por AVAC<sup>4</sup> adicional del esquema selexipag más la terapia actual versus la terapia actual sola. CADTH señala limitaciones con respecto a la evaluación económica del fabricante, incluyendo la

<sup>3</sup> ICER (razón incremental de costo-efectividad): permite evaluar el costo de lograr un beneficio para la salud mediante el tratamiento con un medicamento en comparación con proporciones similares calculadas para otras intervenciones de salud.


<sup>4</sup> AVAC (Años de vida ajustados a la calidad): es una medida que intenta expresar a cuanto equivale un año viviendo con una determinada condición.



incertidumbre sustancial en cuanto a la generalización de los datos utilizados en el modelo, provenientes del ECA GRIPHON hasta el uso de selexipag en la práctica clínica canadiense actual, necesidad de disponer de análisis que comparen selexipag directamente con un ARE y/o iFDE5, que los resultados del modelo se basaron en la simulación de 10 pacientes (que consideran no ser un tamaño de muestra suficiente para permitir la estabilidad de los resultados) y que el enfoque de modelado realizado resultó en un beneficio de mortalidad para selexipag, resultado que no se demostró en el ensayo GRIPHON. Dada la ausencia de evidencia comparativa entre selexipag contra AREo IFDE5 y a que el análisis económico del fabricante tiene un tamaño de muestra insuficiente, CADTH describe que elaboró su propia evaluación económica con una simulación de 2 500 pacientes, resultó en una ICER de \$ 485 000 por AVAC para selexipag más terapia actual versus la terapia actual sola. De este modo, CADTH señaló que se requiere una reducción de precio de al menos 42 % para que selexipag, además de la terapia actual, se considere costo-efectivo considerando un ICER de \$ 50 000 por AVAC (umbral de costo-efectividad) en comparación con la terapia actual sola. Además, se precisa la falta de una evaluación adecuada por falta de datos a los subgrupos de pacientes con variabilidad en la capacidad funcional OMS y terapia de base, además de no poder realizar análisis que comparen directamente a selexipag con un ARE y/o un iFDE5 debido a falta de datos.



De este modo, CADTH recomienda el empleo de selexipag para el tratamiento a largo plazo de la HAP, para sus distintas causas, en pacientes adultos con clase funcional OMS II a III, con la finalidad de retrasar la progresión de la enfermedad en pacientes con control inadecuado con una terapia de HAP de primera y segunda línea, siendo que selexipag comparado con placebo tendría un perfil de seguridad similar para eventos adversos serios. Esta recomendación de CADTH se da en base a la eficacia y seguridad reportada en la población del estudio del ECA GRIPHON. En relación a esta recomendación, la evidencia empleada por CADTH no incluye estudios que específicamente hayan evaluado el empleo de esta tecnología en terapia triple (selexipag más sildenafil más bosentán) en comparación a sildenafil más bosentán en pacientes con fracaso a sildenafil más bosentán, que es la población de interés del presente dictamen. Además, CADTH señala que es necesario una reducción del precio del producto para que su empleo sea costo-efectivo; no obstante, los resultados del análisis de costo-efectividad de CADTH descrito en esta ETS son únicamente aplicables al contexto sanitario canadiense, más no directamente aplicable al contexto sanitario de EsSalud.



**IQWIG. Selexipag (pulmonary arterial hypertension) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 (IQWIG 2016).**

Esta ETS tuvo como objetivo evaluar el beneficio adicional de selexipag en comparación con el tratamiento farmacológico dado por el médico tratante, en pacientes adultos con



capacidad funcional OMS II a III con HAP. La pregunta de evaluación para esta ETS fue si selexipag usado como terapia combinada en pacientes insuficientemente controlados con un ARE y/o un iFDE5, o como monoterapia en pacientes que no son candidatos para un ARE o un iFDE5, aporta un beneficio adicional frente al mejor comparador para esta condición clínica, que sería el tratamiento farmacológico optimizado individualmente especificado por el médico, teniendo en cuenta el estado de aprobación respectivo de los medicamentos para HAP.



En su evaluación, IQWIG señala que la compañía formuló una pregunta de investigación diferente, siendo que no se incluyó el criterio adicional de que el tratamiento de los participantes debía optimizarse individualmente, además de considerar que iloprost era la única opción de tratamiento farmacológico posible para un tratamiento farmacológico individual. Se debe precisar que iloprost es un comparador adecuado para el sistema sanitario alemán, no siendo este el caso para EsSalud, en donde el uso de iloprost está restringido para ciertas condiciones clínicas (pacientes con HAP en riesgo de fallo ventricular derecho agudo en el período perioperatorio de una cirugía cardíaca y en uso conjunto a sildenafil en gestantes con HAP clase funcional OMS II), por lo que el uso de iloprost es una intervención en evaluación en el presente dictamen. Adicionalmente, IQWIG señala que la compañía definió dos subpoblaciones: (a) pacientes para quienes el iloprost tampoco es una opción, para los cuales se espera que empeore el HAP y (b) pacientes para quienes el iloprost es una opción. IQWIG señala que una limitación del análisis de la compañía es el señalar a iloprost como la única opción de tratamiento farmacológico optimizado individualmente, además que las subdivisiones propuestas también fueron inadecuadas. La evaluación de IQWIG se realizó en función de los resultados relevantes para el paciente y de los datos proporcionados por la empresa en el expediente. En cuanto a la evidencia evaluada, IQWIG señaló a GRIPHON como un estudio relevante para los pacientes en los que iloprost no es una opción y para quienes la espera vigilante hasta el empeoramiento de la HAP es la única opción de tratamiento (subpoblación (a), población similar a la definida en la pregunta PICO del presente dictamen. Sin embargo, IQWIG señala que el estudio presentado por la compañía (GRIPHON) no era adecuado para sacar conclusiones sobre el beneficio adicional de selexipag en comparación con la terapia actualmente recibida. Esto último en base a que cerca de la mitad de los participantes tenían HAP clase funcional OMS III, por lo que podían recibir iloprost (dado que este producto está indicado para su uso en pacientes con esta clase funcional), siendo que el interés de la evaluación de IQWIG está en brindar una alternativa terapéutica en pacientes que no podrían recibir este fármaco. Además, estos pacientes podrían recibir un tratamiento específico de HAP en caso de empeoramiento de la enfermedad, que incluía a iloprost como alternativa, por lo que el estudio no era apropiado para evaluar el uso de selexipag en la condición clínica de interés, según describe IQWIG.



De esta forma, IQWIG concluye que no habría datos para evaluar el beneficio de selexipag en pacientes con clase funcional OMS II o III, insuficientemente controlados

con un ARE y/o un iFDE5, o como monoterapia en pacientes que no son candidatos para estas terapias, señalándose además que, para el sistema sanitario alemán, se tiene al iloprost como comparador útil para la población en estudio. Se debe precisar que, para el sistema sanitario de EsSalud, el uso de iloprost no está indicado para la población con HAP de interés para el dictamen, por lo que su empleo es considerado una intervención en evaluación en el presente dictamen.

**Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias del Ministerio de Salud, Desarrollo Social y Deportes del Gobierno de Mendoza, Argentina (COPTES). Selexipag para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias 2020).**

El objetivo de la ETS del Ministerio de Salud del Gobierno de Mendoza (COPTES), Argentina, fue analizar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de selexipag en el tratamiento de la HAP y emitir una recomendación acerca de su cobertura.

Se describe que para el desarrollo de esta ETS se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada, identificándose 17 documentos para su análisis. Asimismo, se describe que se evaluó el impacto presupuestario para el Ministerio de Salud, y los impactos en la equidad y en la salud pública. Respecto a la calidad de la evidencia evaluada, se describe que esta fue moderada, incluyendo ensayos clínicos controlados con placebo y no existiendo comparaciones directas contra otros fármacos específicos para la HAP, así como el uso de desenlaces combinados en los estudios.

Los autores de la ETS señalan que la magnitud de los beneficios en el paciente tales como mejora en la clase funcional, mortalidad y sobrevida es escaso o nulo en base a la evidencia analizada, la cual incluyó al ECA GRIPHON. Se señala que selexipag en pacientes con HAP clase funcional I, clase funcional II-III combinado con tratamiento con ARE e iFDE5 versus placebo, en relación al desenlace compuesto de mortalidad, hospitalización o necesidad de oxígeno, se alcanza la línea de no efecto frente al tratamiento habitual. Asimismo, se describe que selexipag mostró mayor incidencia de efectos adversos y que se presentaría mayor mortalidad en selexipag que en otros tratamientos habituales.

Los autores describen que selexipag no se encuentra recomendado en varios países ni en GPC, señalando que los sistemas de salud que financian a selexipag en HAP como tratamiento de tercera línea luego de la combinación de ARE e iFDE5, lo hacen bajo una reducción en el precio debido a su elevado impacto económico. Sobre esto último, señalan que el impacto presupuestario de financiar selexipag es elevado. Por otro lado, se describe que el impacto en la equidad fue ponderado como probablemente negativo en razón que el beneficio clínico no permitiría beneficiar a la población destinataria. En



cuanto al impacto en la salud pública, señalan que este resulta negativo por no permitir ganancias en salud a nivel poblacional.

De este modo, COPTES señala que selexipag ofrece un escaso beneficio clínico en el tratamiento de la HAP clase funcional I, HAP clase funcional II-III, así como un impacto negativo desde las perspectivas presupuestarias, de equidad y de salud pública. Por ello, esta institución no recomienda la cobertura de selexipag por el Ministerio de Salud. COPTES señala que se debe asegurar la continuidad de los tratamientos con un ARE, bloqueador de calcio, iFDE5 y otras medidas de apoyo a los pacientes para evitar la progresión de la enfermedad. Finalmente, establecen revisar la evidencia para la droga en un año según se conozca de nueva información disponible o sea requerida esta evaluación por los profesionales, pacientes, productores y/o gestores.

#### **CONITEC. Selexipag para tratamiento da hipertensão arterial pulmonar (CONITEC 2016).**

La ETS de CONITEC (Brasil) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de selexipag en el tratamiento de la HAP. Como evidencia se señala que se analizó el ECA GRIPHON y que será descrito como parte del cuerpo de evidencia de este dictamen.

Como resultados del ECA GRIPHON, CONITEC señala que el desenlace primario (hospitalizados por empeoramiento de la HAP, con progresión de la enfermedad o pacientes que fallecieron por cualquier causa) ocurrió en 397 pacientes, 41.6 % en el grupo de placebo y 27.0 % en el grupo selexipag ( $p < 0.001$ ). Respecto a la mortalidad, mencionan que 83 (14.3 %) pacientes en el grupo de placebo y 70 en el grupo de selexipag (12.2 %) murieron debido a HAP ( $p = 0.18$ ). Adicionalmente, señalan que el 7.1 % de los pacientes del grupo de placebo y el 14.3 % de los pacientes del grupo de selexipag interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos ( $p < 0.001$ ).

En su análisis, CONITEC señala que los resultados del ensayo clínico analizado sugieren que selexipag tiene un mayor beneficio en un desenlace compuesto por hospitalización por empeoramiento de la enfermedad, progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa, en comparación con placebo. Sin embargo, este beneficio no se evidencia en la reducción de la mortalidad. Además, señalan que los pacientes que recibieron selexipag presentaron más eventos adversos. También describen que los datos del estudio fueron difíciles de interpretar, no permitiendo establecerse una conclusión clara con respecto al beneficio de selexipag. Por último, CONITEC menciona que no habría comparaciones directas de selexipag con otros fármacos que ya cuentan con aprobación y están disponibles para el tratamiento de la HAP en el Sistema Único de Salud de Brasil.





Con ello, CONITEC señalaría que, para su sistema sanitario existen alternativas para los pacientes con HAP y que la evidencia sobre la utilidad de selexipag no es clara, siendo que el empleo de esta tecnología no brindaría un beneficio en cuanto a la disminución de la mortalidad en estos pacientes.

### III. ENSAYOS CLÍNICOS

#### **Sitbon O et al., 2015 - Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension (Sitbon et al. 2015). ClinicalTrials.gov NCT01106014**

El ECA de Sitbon et al., denominado GRIPHON, fue un estudio dirigido por eventos (estudio adaptativo), aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de fase III. En relación a la ejecución del ECA, el Comité de dirección en colaboración con el patrocinador del estudio (Actelion Pharmaceuticals), diseñaron el ECA y supervisaron su ejecución y el análisis de los datos. El estudio fue financiado por Actelion Pharmaceuticals.



El desenlace primario fue de tipo compuesto incluyendo la muerte por cualquier causa y una complicación relacionada con la HAP hasta el final del período de tratamiento (siete días después de la fecha de la última ingesta de selexipag o placebo para cada paciente), o lo que ocurriera primero, hasta el final del período de tratamiento. Las complicaciones relacionadas con la HAP incluían progresión de la enfermedad o empeoramiento de HAP que resultó en hospitalización, inicio de terapia parenteral con prostanoïdes u oxigenoterapia a largo plazo, o la necesidad de trasplante pulmonar o septotomía auricular con balón a juicio del médico. La progresión de la enfermedad fue definida como una disminución desde la línea de base de al menos 15 % en la prueba de caminata de seis minutos (6MWD, confirmado mediante una segunda prueba en un día diferente) acompañado de un empeoramiento de la clase funcional OMS (para los pacientes con clase funcional OMS II o III al inicio del estudio) o la necesidad de tratamiento adicional para la HAP (para los pacientes con clase funcional OMS III o IV al inicio del estudio).



Los desenlaces secundarios, enumerados en el orden jerárquico de prueba, incluyeron el cambio en la distancia de la prueba de caminata de seis minutos desde el inicio hasta la semana 26, la ausencia de empeoramiento de la clase funcional OMS desde el inicio hasta la semana 26 y la muerte por HAP u hospitalización por empeoramiento de la HAP hasta el final del período de tratamiento y muerte por cualquier causa hasta el final del estudio. Los resultados de eficacia fueron medidos en la población por intención a tratar. La seguridad fue evaluada en los participantes que recibieron al menos una dosis de las drogas de estudio (selexipag o placebo). Para los análisis de tiempo hasta un evento, los estimados se obtuvieron con el uso del método Kaplan-Meier y se analizaron con el uso de la prueba log-rank. Los HR con sus intervalos de confianza del 99 % (IC 99 %)

para el desenlace primario y con sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %) para los desenlaces secundarios se estimaron con el uso de modelos de riesgo proporcional. Cabe precisar que ni en el documento ni en el protocolo del ECA GRIPHON se precisa el motivo del reporte de los IC al 99%.

Un total de 1156 pacientes fueron incluidos en el ECA en 181 centros de 39 países desde diciembre de 2009 hasta mayo de 2013. Los pacientes eran elegibles para participar en el estudio si no recibían tratamiento para la HAP o si estaban recibiendo una dosis estable de un ARE, IFDE5, o ambos. Los participantes fueron asignados al azar a recibir placebo (582 pacientes) o selexipag (574 pacientes) adicionado a los esquemas de tratamiento que recibían los pacientes al momento del enrolamiento. Se debe precisar que, las dosis de la medicación concomitante (ARE o iFDE5) debían mantenerse desde un mes previo a la visita de línea base del estudio hasta la semana 16, señalándose en el protocolo que los investigadores alentaban a los clínicos a mantener las dosis de estos fármacos. A partir de la semana 16, se podían realizar ajustes a las dosis de estos productos. Respecto al selexipag, se tuvo una fase de doce semanas de ajuste de dosis, para luego entrar en una fase de mantenimiento de dosis hasta la semana 26, luego de la cual se podía incrementar las dosis. Las medianas de duración de tratamiento en los grupos placebo y selexipag fueron 63.7 semanas y 70.7 semanas, respectivamente.

Respecto a las características basales de los participantes del ECA GRIPHON, la mayoría de ellos presentaba las clases funcionales OMS II (45.8 %) y III (52.5 %). Asimismo, 197 (33.8 %) pacientes en el grupo de placebo y 179 (31.2 %) en el grupo de selexipag recibían terapia doble con una ARE más IFDE5, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (riesgo relativo [RR] = 0.92, IC 95 %: 0.78-1.09,  $p = 0.33$ , calculado por el equipo técnico IETSI<sup>5</sup>). Finalmente, el valor promedio para la prueba de la caminata de seis minutos fue estadísticamente menor en el grupo de placebo ( $348.0 \pm 83.23$ ) comparado al del grupo que recibió selexipag ( $358.5 \pm 76.31$ ) (diferencia de medias = 10.5; IC 95 %: 1.28-19.72,  $p = 0.0255$  calculado por el equipo técnico IETSI<sup>6</sup>).

### Resultados sobre eficacia

En el presente documento, solo se reportan los resultados de interés para la pregunta PICO propuesta. Se debe precisar que en el ECA GRIPHON, si bien un subgrupo de participantes recibió selexipag asociado a un esquema previo de un ARE más un iFDE5 ( $n = 376$  [32.5 %]: 197 [31.2 %] en el grupo placebo y 376 [32.5 %] en el grupo selexipag), no se dispone de datos que, específicamente, describan el número de participantes que recibieron selexipag asociado a sildenafil más bosentán, siendo este esquema de interés para la presente evaluación. Además, en el ECA no se especificó entre las

<sup>5</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: csi 179 197 395 385, exact

<sup>6</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: ttesti 582 358.5 76.31 574 348 83.23

características basales de los pacientes el fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán.

### **Desenlace compuesto de muerte o una complicación relacionada con HAP hasta el final del período de tratamiento**

Del total de participantes en GRIPHON (1156 [selexipag: 574; placebo: 582]), 397 pacientes tuvieron un evento del desenlace primario (desenlace compuesto que incluye la muerte o una complicación de la HAP), 242 pacientes [41.6 %] en el grupo de placebo y 155 pacientes [27.0 %] en el grupo de selexipag, con un *hazard ratio* (HR) para el desenlace primario igual a 0.60 (IC 99 %: 0.46-0.78;  $p < 0.001$ ). La progresión de la enfermedad y la hospitalización por empeoramiento de la HAP representaron el 81.9 % de los eventos.

Específicamente sobre las hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP, 109 (18.7 %) pacientes en el grupo de placebo y 78 (13.6 %) en el de selexipag presentaron este desenlace (RR = 0.73; IC 95%: 0.56-0.95,  $p = 0.0204$ , calculado por equipo técnico IETSI<sup>7</sup>), lo que indicaría un menor número de hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP en los pacientes del grupo de selexipag. Sobre progresión de la enfermedad, se encontró una significativa menor proporción de este evento para el grupo de selexipag (38 [6,6 %]) comparado al de placebo (100 [7.2 %]), con un RR= 0.39, IC 95 %: 0.27-0.55,  $p < 0.0001$  (calculado por equipo técnico IETSI<sup>8</sup>).

Además, se presentaron 18 (3.1 %) y 28 (4.9 %) muertes por cualquier causa hasta el final del periodo de tratamiento en los grupos de placebo y selexipag, respectivamente (RR = 1.58, IC 95 %: 0.88-2.82,  $p = 0.1336$ , calculado por equipo técnico IETSI<sup>9</sup>).

### **Capacidad funcional**

La prueba 6MWD para la semana 26 tuvo una mediana de incremento de 4.0 metros desde el valor basal en el grupo de placebo y una mediana de disminución de 9.0 m desde el nivel basal en el grupo de selexipag. Esto indicaría una mejora en la capacidad funcional de los pacientes con HAP en el grupo de selexipag, comparado a los del grupo placebo (efecto de tratamiento=12 metros, IC 99 %: 1-24,  $p = 0.003$ ).

La proporción de pacientes con incremento de la clase funcional OMS para la semana 26 fue similar entre los grupos placebo y selexipag.

### **Muerte por cualquier causa al final del estudio**

<sup>7</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: csi 78 109 496 473, exact

<sup>8</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: csi 38 100 536 482, exact

<sup>9</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: csi 28 18 546 564, exact



Para el desenlace secundario de muerte por cualquier causa hasta el final del periodo del estudio, se tuvo un HR = 0.97 (IC95 %: 0.74–1.28,  $p = 0.42$ ) para el grupo de selexipag respecto al de placebo, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos para este desenlace. Los autores precisan que este resultado debe interpretarse como exploratorio, dado que, basados en el análisis estadístico jerárquico propuesto en el estudio, no se cumplió con encontrar significancia para los desenlaces previamente evaluados, según se describió sobre la metodología del estudio.

Para el grupo de pacientes con terapia previa con un ARE más iFDE5, 80 (40.6 %) en el grupo de placebo y 47 (26.3 %) en el grupo de selexipag, presentaron el desenlace primario (HR no reportado; RR = 0.65 [IC 95 %: 0.48-0.87,  $p = 0,0044$ ], calculado por el Equipo Técnico IETSI<sup>10</sup>). No se dispone de datos para el desenlace muerte por cualquier causa para el subgrupo de pacientes que recibió un ARE más iFDE5.

### Calidad de vida

No se evaluó la calidad de vida.



### Eventos adversos

Se presentaron 3937 eventos adversos en el grupo placebo y 4607 en el grupo de selexipag. Casi la totalidad de pacientes presentó al menos un evento adverso (placebo: 559 [96.9 %]; selexipag: 565 [98.3 %]), no existiendo diferencias entre ambos grupos ( $p = 0.18$ ). Del total de pacientes, 41 (7.1 %) en el grupo placebo y 82 (14.3 %) en el grupo de selexipag discontinuaron el tratamiento asignado debido a un evento adverso, existiendo un significativo mayor número de usuarios con retiro de tratamiento por evento adverso en el grupo de selexipag ( $p < 0.001$ ). Los eventos adversos más frecuentes que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el grupo selexipag (eventos para los cuales hubo  $>1$  % de diferencia entre el selexipag y grupos de placebo) fueron dolor de cabeza (3.3 % de los pacientes), diarrea (2.3 %) y náuseas (1.7 %).

En cuanto a los eventos adversos serios, 272 (47.1 %) pacientes en el grupo placebo y 252 (43.8 %) en el grupo de selexipag presentaron al menos un evento adverso serio, no existiendo una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0.26$ )

### Coghlan JG et al., 2018 - Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study (Coghlan et al. 2018)

El presente estudio con análisis *post hoc* del ECA GRIPHON fue incluido porque aporta resultados sobre eficacia y seguridad de selexipag en comparación con placebo para el

<sup>10</sup> Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI. Sintaxis de STATA: csi 47 80 132 117, exact



subgrupo de pacientes que reciben un ERA y un iFDE5, reportando resultados de la terapia de combinación triple según la clase funcional OMS II o III. Se debe mencionar que estos resultados son de carácter exploratorio dado que el ECA GRIPHON no fue diseñado para calcular estimaciones para este subgrupo poblacional, por lo que no se puede hacer conclusiones a partir de estos resultados. La mediana de exposición a selexipag y placebo fue de 63,1 semanas (RIC: 30.3-104.0) y 63,7 semanas (RIC: 38,0-102,1), respectivamente.

### Resultados sobre eficacia

Los pacientes en el grupo de selexipag tuvieron una reducción del riesgo de presentar el desenlace primario compuesto (muerte o complicación por HAP) en comparación con los del grupo placebo (HR 0.63; IC 95 %: 0.44-0.90, valor de p no reportado). El 81.1 % de eventos fueron por hospitalización debido al empeoramiento de la HAP o progresión de la enfermedad. En pacientes con HAP clase funcional OMS II, se presentó una reducción del riesgo de presentar el desenlace primario compuesto con selexipag comparada con placebo (HR = 0.36; IC 95 %: 0.14-0.91). Para pacientes con HAP clase funcional OMS III, esta reducción del riesgo no fue estadísticamente significativa (HR = 0.74; IC 95 %: 0.50-1.10). Los valores de sobrevida libre de eventos del desenlace primario compuesto a los 12 meses fueron 93.3 % (IC 95 %: 80.6-97.8) y 79.3% (IC 95 %: 65.7-88.0) para los grupos de selexipag y placebo en los pacientes con HAP clase funcional OMS II y fueron 79.5 % (IC 95 %: 70.2-86.1) y 70.1 % (IC 95 %: 61.1-77.4) para los grupos de selexipag y placebo en pacientes con HAP con clase funcional OMS III. En cuanto a las hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP, estas fueron mayores en el grupo de placebo (43 [21.8 %]) comparado con el de selexipag (27 [15.1 %]) para el grupo general de pacientes (HAP clase funcional OMS II y III).




Respecto a las muertes por todas las causas en pacientes con HAP en clase funcional OMS II, III y IV al final del estudio, 30 pacientes (16.8 %) en el grupo de selexipag y 34 pacientes (17.3 %) en el grupo de placebo habían fallecido (HR = 1.06; IC 95 %: 0.65-1.73), indicando que no existió diferencias estadísticas. Se debe precisar que, si bien este análisis *post hoc* evaluó pacientes con HAP en clase funcional OMS II y III, para el desenlace de muertes, los autores incluyeron pacientes con HAP en clase funcional OMS IV sin aclarar el motivo de esta inclusión en el artículo o su material suplementario. Para los pacientes con HAP clase funcional OMS III, no se encontró diferencias estadísticamente significativas (HR = 1.05; IC 95 %: 0.61-1.81). En los pacientes con HAP clase funcional OMS II, el número de muertes fue similar (selexipag [n = 4] y placebo [n = 5]. En este análisis *post hoc*, no se presentan resultados sobre capacidad funcional empleando la prueba 6MWD.



### Resultados sobre seguridad


En cuanto a la seguridad, para la población de pacientes con HAP clase funcional OMS II o III que recibieron al menos una dosis de las tecnologías en estudio (ARE más IFDE5)




en GRIPHON, la proporción de pacientes con eventos adversos fue similar entre los grupos de tratamiento (selexipag: 175 [97.8 %]; placebo: 195 [99.0 %]), siendo el porcentaje de pacientes que presentaron eventos adversos serios menor en el grupo de selexipag (80 [44.7 %] que en el de placebo (104 [52.8 %])). Los eventos adversos de origen cardiovascular incluyeron fallo ventricular derecho (selexipag: 14 [7.8 %]; placebo: 27 [13.7 %]) y síncope (selexipag: 16 [8.9 %]; placebo: 24 [12.2 %])

Del total de pacientes, 34 (19,0 %) tratados con selexipag y 15 (7,6 %) tratados con placebo discontinuaron la terapia debido a un evento adverso. El porcentaje de pacientes que discontinuaron selexipag debido a un evento adverso fue menor para los pacientes con HAP clase funcional OMS II (9 [16.4 %]) que para los de clase funcional OMS III (24 [19.7 %]), hallazgo también encontrado en el grupo que recibió placebo (5 [8.3 %] y 10 [7.5 %], respectivamente). En el documento, no se reporta un valor de p para estos desenlaces de seguridad.

### Análisis crítico



El ECA GRIPHON, aporta evidencia que no responde de forma directa a la pregunta PICO del dictamen dado que este estudio no fue diseñado para evaluar el uso de selexipag en la población de la pregunta PICO del presente dictamen (en pacientes adultos con HAP clase funcional OMS II, III y IV con fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán), si no en una población más amplia (pacientes con HAP con o sin tratamiento previo, sin definir fracaso a la terapia que recibía el participante antes de entrar al estudio). En el ECA GRIPHON, es posible que algunos participantes hubieran recibido la terapia de interés en la presente evaluación (selexipag más sildenafil más bosentán). Sin embargo, no se reportó resultados específicamente sobre este subgrupo de pacientes (en el ECA, se reportan algunos resultados en pacientes que tenían una terapia previa con un ARE más un iFDE5, no estando especificado en la publicación del ECA o en su protocolo, el número de pacientes que específicamente ingresaron al ECA con una terapia de base de sildenafil más bosentán). Esta situación señala la limitación de los resultados del ECA GRIPHON para su extrapolación a la población de interés de la presente.



En GRIPHON, se encontró un efecto a favor de selexipag con respecto a placebo en un desenlace compuesto por muerte por cualquier causa y complicaciones al final del periodo de tratamiento en pacientes con HAP sin tratamiento previo o con diferentes esquemas de tratamiento previo para HAP. El empleo de un desenlace compuesto implica que el investigador propone un conjunto de posibles desenlaces que pueden ocurrir durante el estudio, tomando cada uno de estos como un "evento", y cumpliéndose que, a la presencia del primero de cualquiera de estos desenlaces, ya se considera un evento de interés para el estudio. Una ventaja del empleo de este tipo de desenlaces desde la perspectiva de los investigadores, radica en el aumento del número de posibles eventos, lo que disminuye el tamaño de la muestra y permite realizar ECA de menor

duración. Sin embargo, el empleo de desenlaces compuestos puede hacer que el efecto de la intervención se centre en desenlaces componentes de menor importancia clínica que otros, lo cual puede conducir a una interpretación errónea de los hallazgos.

Si bien EMA, en su guía para la investigación clínica de medicamentos para el tratamiento de la HAP, describe un listado de desenlaces primarios útiles para la evaluación de medicamentos para la población de pacientes con HAP incluyendo la mejora de la capacidad funcional (prueba de la caminata en 6 minutos) y el tiempo para el empeoramiento clínico (tiempo para hospitalización no planeada relacionada a la HAP, tiempo para el empeoramiento de la condición clínica por la HAP [incremento de la clase funcional OMS, deterioro en las test de ejercicio o signos y síntomas de fallo de lado derecho de corazón]), esta agencia es clara en mencionar que, al ser la HAP una enfermedad de mal pronóstico (enfermedad mortal), es esperable que una nueva intervención farmacológica para esta enfermedad prolongue la sobrevida global (European Medicines Agency 2009). La EMA señala, además, que la mejora de los síntomas no siempre se asocia con una mayor sobrevida global, por lo que se debe estudiar la mortalidad (identificar la causa exacta de la muerte, en particular, determinar si la muerte es por causa cardiovascular) (European Medicines Agency 2009). Si bien estudiar la mortalidad en enfermedades raras (como la HAP) puede presentar dificultades, EMA recomienda fuertemente incluir la valoración de la muerte en el plan de investigación, sobre todo en pacientes con enfermedad grave (European Medicines Agency 2009).

En el ECA GRIPHON, el efecto reportado en el desenlace compuesto primario estuvo principalmente influenciado por el desenlace progresión de la enfermedad, no existiendo diferencias en la mortalidad entre ambos brazos de estudio. Así, considerando que la HAP es una enfermedad muy seria, se esperaría que el empleo de una tecnología específica para esta enfermedad tenga efectos directos sobre desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como sobrevida global o calidad de vida. Sin embargo, en el ECA GRIPHON no se encontraron diferencias en la mortalidad entre selexipag y el placebo ni tampoco se evaluó la calidad de vida. Por otro lado, es importante mencionar que la variable prueba 6MWD, empleada en el estudio para medir progresión de la enfermedad, no es un desenlace subrogado que haya demostrado validez para medir eventos de relevancia clínica para los pacientes con HAP, como la muerte por cualquier causa (IETSI-EsSalud 2018). Esto se corresponde con los resultados del ECA GRIPHON en donde no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la mortalidad (desenlace clínico de interés para la presente evaluación) a pesar de la aparente mejora con selexipag con respecto al desenlace progresión de la enfermedad.

Con respecto a los resultados de seguridad, si bien no se alcanzó la significancia estadística, se observó un mayor número de muertes durante el tratamiento en el grupo de selexipag respecto al placebo. Este resultado es consistente con el hecho de que un mayor número de pacientes discontinuaron el tratamiento con selexipag debido a







eventos adversos. Estos resultados generan cuestionamientos respecto a la seguridad del producto. Al respecto, se debe mencionar que, luego de aprobarse la comercialización de esta tecnología, hubo un reporte de cinco muertes en pacientes durante el tratamiento con selexipag posterior a su aprobación de uso. En ese sentido, EMA (2007) condujo una investigación para determinar la relación de estas muertes con el uso de selexipag, señalando que, luego de analizar los datos de seguridad y la farmacovigilancia, la evidencia no sugería que estas muertes estuvieran relacionadas al producto. Además, EMA señaló que, dado que estas muertes no serían atribuibles al uso de selexipag, la indicación de uso del producto no presentaría cambios, señalando que continuarían las acciones de monitoreo y de nuevos estudios en caso se sospechará de esta relación a futuro con evidencia de nuevos casos (European Medicines Agency 2017). Así, considerando que selexipag es una tecnología de uso reciente, se requiere una adecuada farmacovigilancia para determinar la seguridad a largo plazo de esta tecnología.



De este modo, a partir de los resultados del ECA GRIPHON para la población general, se concluye que selexipag asociado a una terapia de base con un ARE más iFDE5, comparado a la adición de un placebo, tiene un efecto en un desenlace compuesto para HAP (que incluyó la muerte por cualquier causa o una complicación relacionada con la HAP hasta el final del período de tratamiento) siendo que el beneficio estaría en la disminución de eventos de progresión de la enfermedad y hospitalizaciones por empeoramiento de la HAP y no sobre la mortalidad. Estos resultados fueron consistentes para el subgrupo de pacientes tratados con selexipag más ARE más iFDE5. Adicionalmente, no existen diferencias entre el uso o adición de selexipag frente a placebo en eventos adversos serios para pacientes con HAP sin tratamiento o con distintos esquemas de tratamiento, aunque se encontró mayor la probabilidad de discontinuar el tratamiento debido a eventos adversos en los pacientes que reciben selexipag. Este resultado estaría en línea con un mayor número de muertes durante el tratamiento en el grupo de selexipag, lo que genera cuestionamientos respecto a la seguridad de esta tecnología.



Cabe resaltar que el ECA GRIPHON fue diseñado para evaluar a selexipag comparado con placebo en pacientes con HAP sin tratamiento previo o con diferentes esquemas terapéuticos previos para HAP, que es una población más amplia a la de interés para la presente evaluación (pacientes con HAP con fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán), siendo que además no se disponen resultados específicos en cuanto a los desenlaces del estudio según la intervención (selexipag más sildenafil más bosentán) versus el comparador (sildenafil más bosentán) de interés. Por ello, los resultados del ECA GRIPHON no serían extrapolables hacia el contexto clínico establecido en la pregunta PICO del presente dictamen.

### **McLaughlin et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension (McLaughlin et al. 2006).**



El ECA de McLaughlin et al., fue un estudio fase II, aleatorio, multicéntrico doble ciego que evaluó la eficacia y seguridad de la adición de iloprost inhalado a bosentán en pacientes con HAP a las 12 semanas.

Se describe que, entre junio y octubre de 2004, se reclutó a pacientes de 10 a 80 años con HAP sintomática que recibían bosentán durante 4 meses o más. Como criterios de inclusión se tuvo una prueba 6MWD de 100-425 m, media de la presión de la arteria pulmonar en reposo >25 mmHg, presión capilar pulmonar de enclavamiento <15 mmHg y resistencia vascular pulmonar de 240 dyn/s/cm<sup>-5</sup> o más. Como criterio de exclusión se tuvo a pacientes con enfermedad tromboembólica, apnea obstructiva del sueño no tratada, hipertensión portal, hígado crónico enfermedad o insuficiencia renal, corazón congénito del lado izquierdo o no reparado y enfermedad u obstrucción sustancial (FEV1/FVC <50% predicho) o restrictiva (capacidad pulmonar total <60% predicha) por enfermedad pulmonar.

Se asignó a los pacientes elegibles a recibir iloprost inhalado (dosis: 5 ug) o placebo adicionados a la terapia existente con bosentán oral (dosis: 125 mg dos veces al día). El iloprost se inhaló de seis a nueve veces al día mientras estaba despierto el paciente usando el dispositivo Prodose AAD. El uso concomitante de anticoagulantes, vasodilatadores, diuréticos, glucósidos cardíacos u oxígeno suplementario fue permitido. El uso de los inhibidores de fosfodiesterasa u otros prostanoides no fueron permitidos. La aleatorización se comunicó a los centros de investigación utilizando un sistema de respuesta de voz interactiva con cegamiento, estratificándose y en bloques según la etiología de la HAP: idiopática o asociada (enfermedad vascular del colágeno, reparada cardiopatía congénita, infección por VIH o uso de anorexígenos).

La capacidad de ejercicio se evaluó utilizando la prueba 6MWD no estimulada, realizada preinhalación al inicio del estudio, posinhalación a los 30 ± 15 minutos, en las semanas cuatro y ocho, y en ambos momentos en la semana 12 (con las dos pruebas separadas por al menos dos horas). La clase funcional NYHA y la puntuación de disnea de Borg posinhalación también se evaluaron al inicio y en la semana cuatro, ocho y 12. Los parámetros hemodinámicos se midieron por cateterismo en el corazón derecho al inicio y en la semana 12, tanto antes como después de la inhalación (15 minutos). No se establecieron supuestos *a priori* para el efecto del tratamiento ni se realizó un cálculo formal del poder en la estimación del tamaño de la muestra. Los análisis de eficacia y seguridad incluyeron a todos los pacientes asignados al azar que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Para el análisis de eficacia también se requirió al menos un dato de resultado posinicial.





Las diferencias entre los tratamientos se compararon usando análisis de covarianza: análisis de covarianza con rangos para evaluar el cambio desde la línea de base en la prueba 6MWD y el análisis de covarianza paramétrico para la evaluación de la puntuación de disnea de Borg y de los parámetros hemodinámicos. El análisis de los cambios dentro de los grupos de comparación se realizó con la prueba de rangos con signo de Wilcoxon. El análisis del cambio en la clase funcional NYHA se realizó con la prueba Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por clase funcional NYHA basal (mejora, sin cambios, empeoramiento). El tiempo hasta el empeoramiento clínico, evaluado con Kaplan-Meier; utilizando la prueba de rango logarítmico, fue prospectivamente definida como la ocurrencia de muerte, hospitalización o interrupción temprana del estudio debido al empeoramiento de la HAP, inicio de nueva terapia específica para HAP, trasplante de pulmón o septostomía auricular. Se realizó un análisis exploratorio *post hoc* de la respuesta clínica utilizando el siguiente criterio: aumento superior al 10% en la prueba 6MWD, mejoría en la clase funcional NYHA y ausencia de deterioro clínico o muerte a las 12 semanas. Los datos ausentes para las evaluaciones de eficacia de la semana 12 fueron imputados utilizando el método de la última observación realizada. La seguridad se evaluó mediante los eventos adversos informados y las mediciones de laboratorio (hemograma completo, análisis de orina y química sanguínea). Los datos de seguridad faltantes no se imputaron.



## Resultados

La mayoría de pacientes (94%) tenían clase funcional NYHA III (lo que indica una moderada severidad de la limitación funcional y del ejercicio). No se encontraron diferencias entre los grupos de tratamiento en cualquier característica demográfica o características de línea base. La media (desviación estándar) de la línea de base de la prueba de 6MWD en el grupo de estudio de 335 (67). Aproximadamente, la mitad de participantes (55 %) tenía HAP idiopática (iloprost: 50 %; placebo: 61 %). La duración media (desviación estándar) de la terapia previa con bosentán fue similar en los dos grupos: 17.6 (10.7) meses para pacientes con iloprost y 18.8 (10.8) meses para los pacientes con placebo.

En relación a los participantes del estudio, sesenta y siete pacientes fueron asignados al azar para recibir iloprost inhalado (n = 34) o placebo (n = 33). Dos pacientes con iloprost no tuvieron datos posteriores a los de la línea base del estudio, por lo que quedaron 32 pacientes en el grupo de iloprost y 33 pacientes en el de placebo para el análisis de eficacia. El número promedio de inhalaciones por día fue de 5.6 en el grupo de iloprost y de 5.7 en el grupo placebo. La dosis diaria total media del fármaco del estudio fue 26.8 µg (rango: 2.5-32.4) en el grupo de iloprost y 27.8 g (rango: 11.6-33.3) en el grupo de placebo. Sobre el cumplimiento del tratamiento, la mayoría de los pacientes (93.8% en el grupo de iloprost y 93.9% en el grupo placebo) lo cumplieron.



Se señala que ningún paciente interrumpió o redujo la dosis de bosentán durante el estudio.



### Resultados sobre eficacia

A las 12 semanas, la media del aumento de la prueba 6MWD posinhalación desde la medición basal fue de 30 m en pacientes con iloprost ( $p = 0.001$ ) comparada con la media de 4 m en pacientes que recibieron placebo ( $p = 0.69$ ), con una diferencia ajustada por placebo de 26 m ( $p = 0.051$ ). La mejoría asociada con iloprost en la prueba 6MWD fue similar para pacientes con HAP idiopática (25 m) y pacientes con HAP asociada (30 m), comparada con el placebo. El cambio medio en la distancia de la prueba 6MWD después de la inhalación entre la medición basal y la semana 12 en los grupos de placebo e iloprost fue de 29 m ( $p = 0.007$ ) en el grupo de iloprost y 11 m ( $p = 0.45$ ) en el grupo placebo, con una diferencia ajustada por placebo de 19 m ( $p = 0.14$ ). Sobre la clase funcional NYHA, esta mejoró en un 34 % (11 de 32) de los pacientes con iloprost versus el 6 % (2 de 33) de los pacientes con placebo en la semana 12 en comparación con la medición basal ( $p = 0.002$ ). El porcentaje de pacientes con mejoría fue similar entre los pacientes con HAP idiopática (6 de 16 [37.5 %]) y asociada (5 de 16 [31 %]) que recibieron iloprost comparado a 1 de 20 (5 %) y 1 de 13 (7.7 %), respectivamente, para pacientes que recibieron placebo. Se describe adicionalmente que ningún paciente del grupo de iloprost presentó deterioro en la clase funcional NYHA, mientras que un paciente en el grupo de placebo disminuyó de la clase funcional NYHA III a la IV.

Se describe también que, a las 12 semanas, el tiempo para el empeoramiento fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con iloprost que en los pacientes con placebo ( $p = 0.0219$ , prueba log-rank). Ninguno de los pacientes tratados con iloprost cumplió con los criterios predefinidos para empeoramiento clínico, en comparación con 5 de los 33 (15.2%) pacientes que recibieron placebo. De estos cinco pacientes con placebo, cuatro fueron hospitalizados por empeoramiento de la HAP y el quinto paciente requirió adicionar una terapia específica para la HAP por lo que se retiró el cegamiento después de 4 semanas y posteriormente recibió la terapia de iloprost con apertura del ciego.

### Resultados sobre seguridad

Todos los pacientes del grupo de iloprost presentaron al menos un evento adverso (35/35) mientras que en el grupo de placebo se presentó en el 90.6% (29/32). Los autores señalan que, en la mayoría de los casos, estos fueron leves o moderados en intensidad y no requirieron cambio en la terapia. Un paciente en el grupo de iloprost y dos pacientes en el grupo de placebo presentaron síncope, no requiriendo tratamiento ni presentando secuelas. Sobre los eventos adversos serios, cinco pacientes del grupo de iloprost (5/35, 14%) presentaron cinco de estos eventos mientras que 7/32 (22%) del





grupo placebo presentaron 12 de estos eventos, incluido el empeoramiento de la HAP que requirió hospitalización en cuatro pacientes del grupo placebo. Dos pacientes interrumpieron el tratamiento con iloprost debido a efectos adversos (un paciente con antecedentes de migrañas discontinuó el tratamiento debido a dolores de cabeza fuertes y el otro paciente el cual recibió placebo, suspendido debido a anemia).

### Análisis crítico

El ECA de McLaughlin et al., no responde a la pregunta PICO del dictamen (evaluar la eficacia y seguridad de la adición de iloprost comparado contra placebo, a un esquema de sildenafil más bosentán en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán). Este ECA evaluó la eficacia y seguridad de adicionar iloprost inhalado a un esquema de base con bosentán en pacientes con HAP con 3 meses de terapia estable con bosentán. La inclusión de este ECA como evidencia responde a aportar información sobre seguridad y eficacia en una población más amplia de pacientes que podría incluir a los de interés para el presente dictamen.



En cuanto a la eficacia, el estudio de McLaughlin et al., encontró a las 12 semanas una mejora significativa en la prueba 6MWD posinhalación desde la medición basal en el grupo de iloprost, no encontrando diferencia entre estos dos momentos para el grupo control. En cuanto a la clase funcional NYHA, esta mejoró en un tercio de los pacientes con iloprost versus solo el 6% de los pacientes con placebo en la semana 12, según fuera reportado en el ECA de McLaughlin et al., describiéndose una proporción similar de pacientes con mejoría entre los pacientes con HAP idiopática y la HAP asociada que recibieron iloprost. Adicionalmente, se describe que ningún paciente del grupo de iloprost presentó deterioro en la clase funcional NYHA, mientras que un paciente en el grupo de placebo disminuyó de la clase funcional NYHA III a la IV. Asimismo, se señala que el tiempo para el empeoramiento fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con iloprost que en los pacientes con placebo. Cabe precisar que este ECA es un estudio de fase II en el que no se realizó un cálculo del tamaño de muestra, por lo que sus resultados son exploratorios, y sus resultados deben ser confirmados en estudios de fase III.

Respecto a la seguridad, en el ECA de McLaughlin se señala que todos los pacientes del grupo de iloprost presentaron al menos un evento adverso, mientras que en el grupo de placebo se presentó en el 90.6%. En cuanto a los eventos adversos serios, cinco pacientes del grupo de iloprost presentaron cinco de estos eventos mientras que siete del grupo placebo presentaron 12 de estos eventos, incluido el empeoramiento de la HAP que requiere hospitalización en cuatro pacientes con placebo. Este ECA no presenta un mayor detalle acerca de los eventos adversos serios presentados en los pacientes del estudio, lo que limita el análisis de la seguridad de la tecnología. También se menciona que dos pacientes interrumpieron el tratamiento con iloprost debido a





efectos adversos (un paciente con antecedentes de migrañas discontinuó el tratamiento debido a dolores de cabeza fuertes y el otro paciente el cual recibió placebo, suspendido debido a anemia).

**Hoeper et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (Hoeper et al. 2006).**

El estudio de Hoeper et al., fue un estudio fase IV, de 12 semanas, de etiqueta abierta, multicéntrico, aleatorizado y controlado, desarrollado en Alemania. El estudio contó con la aprobación de los comités de ética de todos centros participantes y autoridades locales. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Se debe precisar que este ECA fue terminado prematuramente por futilidad siendo que, al momento del análisis interino, los resultados hacían poco probable de alcanzar el desenlace primario propuesto en el estudio (para ese momento, 40 pacientes habían sido aleatorizados para recibir bosentán [grupo de control] o bosentán más iloprost inhalado [grupo de intervención] durante un periodo de 12 semanas).

En este estudio, se incluyeron únicamente pacientes con HAP idiopática en clase funcional III, en base a que, para el momento de desarrollo del estudio, iloprost inhalado había sido aprobado solo para esta población de pacientes en Europa. Los criterios de inclusión descritos en el estudio fueron: paciente de entre 18 y 75 años, en terapia con bosentán durante 3 meses, clase funcional estable III por 3 meses, 6MWD entre 150 y 425 m y niveles séricos de aminotransferasas dos veces por debajo del nivel superior de lo normal. Los criterios de exclusión incluyeron cualquier otra forma de HAP, enfermedad pulmonar grave (capacidad pulmonar total <70 % predicho, volumen espiratorio forzado previsto en un segundo <50 % predicho), inestabilidad clínica definida por insuficiencia cardíaca derecha dentro de los últimos 3 meses, una 6MWD <150 m, o una presión sistólica <85 mmHg, enfermedades concomitantes graves, terapia con sildenafil, o tratamiento con prostanoides dentro de los 3 meses antes del ingreso al estudio.

La aleatorización se realizó utilizando sobres, que fueron distribuidos a los centros durante inicio del estudio. Todas las mediciones en la semana 12 se realizaron entre una hora y tres horas después de la última inhalación de iloprost. El desenlace primario del estudio fue el cambio en 6MWD después de las 12 semanas. Los desenlaces secundarios incluyeron los cambios en la clase funcional, pico de captación de oxígeno, presión arterial sistólica máxima durante el ejercicio y eficacia ventilatoria (ventilación minuto / producción de dióxido de carbono en el umbral anaeróbico) evaluados durante prueba de esfuerzo cardiopulmonar, calidad de vida evaluada con la escala 0-100 del cuestionario EuroQoL, y clínica de empeoramiento definida como la ocurrencia de muerte, ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca derecha, deterioro de clase funcional o una disminución de la prueba 6MWD en un 20% desde el valor inicial o <150





m. La seguridad fue evaluada mediante el registro de los eventos adversos y pruebas de laboratorio que incluían hemogramas en la semana seis y la semana 12 (los pacientes fueron evaluados en sus respectivos centros en la semana seis para un control de seguridad y para asegurar una técnica de inhalación adecuada).

Los participantes recibieron bosentán a la dosis de 125 mg dos veces al día. Iloprost inhalado se administró seis veces al día a una dosis de 5 mg por inhalación utilizando el nebulizador Ventaneb1. Los pacientes asignados al grupo de control no recibieron inhalaciones de placebo.

Respecto al análisis estadístico, se describe que se calculó un tamaño de muestra de 36 pacientes en cada grupo para detectar, con un 80 % de potencia, una diferencia media en el cambio de la prueba 6MWD de 45 m con desviaciones estándar iguales de 75 m usando la prueba U de Mann-Whitney. Este valor de cambio de la prueba 6MWD fue obtenido de los resultados del estudio pivotal de iloprost en monoterapia. Se señala que los autores planificaron un análisis intermedio a priori después de la inscripción de 36 pacientes. Sin embargo, no se estableció un valor p predefinido para la terminación prematura. Todos los análisis fueron por intención de tratamiento. Las comparaciones estadísticas entre los grupos al inicio del estudio fueron realizadas con una prueba t no pareada. El análisis de cambios intragrupo se realizaron utilizando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Entre grupos, los cambios se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .



El enrolamiento del estudio comenzó en septiembre de 2004 y se interrumpió en diciembre de 2005 después de un análisis interino de los primeros 36 pacientes, el cuál encontró una baja probabilidad de alcanzar el desenlace primario. En ese momento se habían inscrito 40 pacientes. Todos los pacientes terminaron el estudio y fueron elegibles para el análisis. Ningún paciente murió. En total, 21 pacientes fueron asignados al azar al grupo control y 19 al de iloprost. Todos los pacientes estaban en clase funcional III al inicio del estudio. La duración del tratamiento con bosentán fue de  $16 \pm 10$  meses en el grupo de control y  $20 \pm 9$  meses en el grupo de iloprost.

### Resultados de eficacia

En el grupo de control, la prueba 6MWD fue de  $296 \pm 79$  m al inicio del estudio y  $297 \pm 94$  m después de 12 semanas (cambio medio:  $1 \pm 27$  m;  $p = 0.84$ ). En los grupos de iloprost, la prueba 6MWD fue de  $317 \pm 74$  m al inicio del estudio y  $309 \pm 124$  m después de 12 semanas (cambio medio:  $-9 \pm 100$  m;  $p = 0.65$ ). La diferencia corregida por placebo en la prueba 6MWD fue de -10 m a favor del grupo control ( $p = 0.49$ ). Los autores describen que tres pacientes del grupo de iloprost tuvieron un empeoramiento clínico acompañado de marcados deterioros en su prueba 6MWD desde 198 m a 66 m (-132 m), 264 m a 66 m (-198 m) y de 425 m a 158 m (-267 m), respectivamente. Adicionalmente, mencionan que, no considerando a estos pacientes, más pacientes mejoraron en el grupo de iloprost que en el grupo de control, siendo la mediana del cambio en la prueba 6MWD de 5 m en



el grupo control y de 25 m en el grupo de iloprost. El empeoramiento clínico se presentó en cuatro pacientes en el grupo de control y en tres pacientes en el grupo iloprost.



### Resultados sobre seguridad

No se detallaron resultados sobre número de eventos adversos o eventos adversos serios. Los autores describieron un caso de neumonía en el grupo de iloprost y uno de infección de tracto respiratorio alto en el grupo control. Asimismo, señalan que un paciente dejó de inhalar iloprost después de seis semanas debido a tos intratable. Otros efectos secundarios reportados en el grupo de iloprost fueron diarrea, dolor de cabeza y rubor y hemoptisis, siendo todos estos eventos eran de intensidad leve.

### Análisis crítico

En relación al ECA de Hoepfer et al., este no responde a la pregunta PICO de interés (adición de iloprost comparado contra placebo, a un esquema de sildenafil más bosentán en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán). Este ECA evaluó la eficacia y seguridad de adicionar iloprost inhalado a un esquema de base con bosentán en pacientes con HAP con 4 meses de terapia estable con bosentán. Este estudio se incluyó por aportar información sobre seguridad y eficacia en una población más amplia de pacientes que podría incluir a los de interés para el presente dictamen.



En el estudio de Hoepfer et al., no encontró diferencias en la prueba de 6MWD para el grupo que recibió iloprost en la comparación del promedio de este desenlace entre la línea base y las 12 semanas. En este ECA, tres pacientes del grupo de iloprost tuvieron un empeoramiento clínico con un marcado deterioro en el resultado de la prueba 6MWD, y, luego de hacer el ejercicio de excluir a estos pacientes del análisis, se obtendría que más pacientes mejoraron en la prueba 6MWD en el grupo de iloprost comparado al grupo de control.



Respecto a la seguridad, en el ECA de Hoepfer et al., se presenta pocos e insuficientes resultados para poder analizar la seguridad del empleo de la tecnología de interés, posiblemente por la interrupción prematura del estudio. Con ello, no se podría concluir sobre el perfil de seguridad del empleo de iloprost en pacientes con HAP a partir de este estudio.



## V. DISCUSIÓN



Se realizó una revisión de la evidencia disponible hasta abril de 2020 con respecto a la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán, comparado con sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con HAP, clase funcional OMS II, III y IV con fracaso a sildenafil más bosentán. Como resultado de la búsqueda, se logró identificar los siguientes documentos: una GPC elaborada por la ESC/ERS y un consenso de expertos elaborado por CHEST; cinco ETS realizadas por SMC, CADTH, IQWIG, COPTES y CONITEC; y tres ECA (GRIPHON, McLaughlin et al., y Hoepfer et al.). Estos ECA (GRIPHON: selexipag; McLaughlin et al., y Hoepfer et al.: iloprost) no fueron diseñados para evaluar el uso de selexipag o iloprost en los esquemas propuestos para la presente evaluación; pero fueron incluidos por brindar información sobre la eficacia y seguridad de estas tecnologías en la población con HAP.

En cuanto a la GPC de ESC/ERS, esta describe que, si el paciente no presenta una respuesta adecuada a la terapia secuencial doble, es recomendable brindar un esquema triple (en el caso que el esquema de base sea sildenafil más bosentán, recomienda la adición de selexipag); calificando la evidencia como de alto nivel. Como parte de la evidencia evaluada para realizar esta GPC se incluye al ECA GRIPHON, documento incluido en el presente dictamen como parte del cuerpo de evidencias. El consenso de expertos CHEST recomienda la adición de un fármaco de una clase diferente a un esquema combinado con dos clases de fármacos específicos para la HAP en pacientes con HAP que no presentan una respuesta favorable al tratamiento. CHEST no hace una mención a la adición de un fármaco en específico.

Sobre las ETS, las cinco evaluaciones (SMC, CADTH, IQWIG, COPTES y CONITEC) analizaron los resultados del ECA GRIPHON. SMC (Escocia) y CADTH (Canadá) recomiendan el financiamiento de selexipag, mientras que IQWIG (Alemania), COPTES (Argentina) y CONITEC (Brasil) no recomiendan su empleo. SMC recomienda el uso de selexipag como terapia combinada en una subpoblación de pacientes con HAP en clase funcional OMS III que no están suficientemente controlados con un ARE y un iFDE5 y que serían candidatos para el tratamiento con iloprost inhalado (tecnología disponible en el sistema sanitario escocés y en evaluación como intervención en el presente dictamen dado que su uso en EsSalud está restringido a condiciones clínicas específicas [paciente con HAP en perioperatorio de operación al corazón y gestantes]). Por su parte, CADTH recomienda el financiamiento de selexipag para el tratamiento a largo plazo de la HAP en pacientes adultos con clase funcional OMS II a III, con control inadecuado de la enfermedad con una terapia de HAP de primera y segunda línea para retrasar la progresión de la enfermedad. Se debe precisar que SMC y CADTH describen que no existe diferencia en la mortalidad entre adicionar selexipag o placebo a esquemas de tratamiento previos específicos para la HAP. Por lo tanto, el beneficio del uso de esta tecnología estaría dado por la disminución de complicaciones de la HAP. Las agencias señalan que existen problemas con respecto a la seguridad del producto

y su financiamiento queda condicionado a una reducción en el precio de la tecnología que mejore su costo-efectividad.



Por su parte, IQWIG señala que la evidencia del estudio GRIPHON no es útil para evaluar el beneficio de selexipag en pacientes con HAP clase funcional OMS II o III, insuficientemente controlados con un ARE y/o un iFDE5, o como monoterapia en pacientes con HAP que no son candidatos para estas terapias dado que el nicho terapéutico de la tecnología estaría en suplir a iloprost (tecnología disponible en el sistema sanitario alemán) y los participantes del estudio GRIPHON podrían haber recibido esta tecnología. Por lo tanto, la agencia señala que la evidencia disponible no permite realizar esta evaluación. COPTES recomienda no emplear selexipag; señalando que ofrece escaso beneficio clínico en el tratamiento de la HAP clase funcional I, HAP clase funcional II-III, así como un impacto negativo desde las perspectivas presupuestarias, de equidad y de salud pública. Esta institución señala que se debe asegurar la continuidad de los tratamientos con un ARE, bloqueador de calcio, iFDE5 y otras medidas de apoyo a los pacientes para evitar la progresión de la enfermedad. Por su parte, CONITEC señala que los resultados del estudio GRIPHON sugieren que selexipag tiene un mayor beneficio clínico en comparación con placebo, a pesar de eso, este beneficio no se evidencia en la mortalidad y que los pacientes que recibieron selexipag presentaron más eventos adversos. Adicionalmente, CONITEC describe que los datos del estudio fueron difíciles de interpretar, lo que no permite establecer una conclusión clara con respecto al beneficio de selexipag. Además, no habrían comparaciones directas de selexipag con otros fármacos que ya cuentan con aprobación y están disponibles para el tratamiento de la HAP en el Sistema Único de Salud de Brasil, incluyendo al iloprost.

La búsqueda de evidencia para dar respuesta a la pregunta PICO de la presente evaluación no obtuvo algún ECA que evalúe la eficacia y seguridad de la adición de selexipag, comparado contra placebo, a un esquema de sildenafil más bosentán en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán. En relación al estudio GRIPHON, fue un estudio de diseño adaptativo, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo de fase III. El desenlace primario (preespecificado en el protocolo) del ECA fue de tipo compuesto incluyendo la muerte por cualquier causa o una complicación relacionada con la HAP (progresión de la enfermedad o empeoramiento de HAP que resultó en hospitalización, inicio de terapia parenteral con prostanoides u oxigenoterapia a largo plazo, o la necesidad de trasplante pulmonar o septotomía auricular con balón a juicio del médico) hasta el final del período de tratamiento, lo que ocurriera primero. Los participantes, eran elegibles para el estudio si tenían diagnóstico de HAP y no recibían tratamiento para la enfermedad o si estaban recibiendo una dosis estable de un ARE, un iFDE5 o ambos.

Del total de participantes (n=1156) en el ECA GRIPHON, 397 pacientes tuvieron un evento del desenlace primario al final del periodo de tratamiento (desenlace compuesto



que incluye la muerte por cualquier causa o una complicación de la HAP), 41.6 % en el grupo de placebo y 27.0 % en el grupo de selexipag, observándose diferencias estadísticamente significativas para el HR = 0.60 (IC 99 %: 0.46-0.78;  $p < 0.001$ ) para este desenlace primario. Está diferencia también se encontró en los participantes que ingresaron al estudio con un esquema terapéutico de ARE más iFDE5. Cabe precisar que la progresión de la enfermedad y la hospitalización representaron el 81.9 % de los eventos en el total de participantes. Además, si bien no se alcanzó la significancia estadística, se observó una mayor tasa de muertes por cualquier causa al final del periodo de tratamiento con selexipag que con placebo (4.9 % versus 3.1 %) para el total de participantes del estudio. Estos resultados señalarían que el efecto de selexipag, comparado con placebo, se sustentaría en disminuir la progresión de la enfermedad y la hospitalización; más no en disminuir la mortalidad. Para el desenlace secundario de muerte por cualquier causa al final del periodo de tratamiento, tampoco existió diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de selexipag respecto al de placebo para la población general del estudio (RR = 1.58, IC 95 %: 0.88-2.82,  $p = 0.1205$ , calculado por equipo técnico IETSI).

Entre las limitaciones del estudio GRIPHON para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se debe mencionar que no fue diseñado para evaluar el uso de selexipag en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán, si no en una población más amplia (pacientes con HAP con o sin tratamiento previo, sin definir el fracaso a la terapia previa a la participación en el estudio). Además, en el estudio GRIPHON no se especifica el número de participantes que podrían haber recibido la intervención de interés (selexipag más sildenafil más bosentán). De este modo, a partir de los resultados del estudio GRIPHON, no es posible concluir sobre la eficacia o seguridad del uso del esquema terapéutico selexipag más sildenafil más bosentán en comparación con sildenafil más bosentán en la población de pacientes de la PICO del presente dictamen.

En cuanto a los resultados de seguridad en GRIPHON, casi la totalidad de pacientes presentó al menos un evento adverso, no encontrando diferencias entre los grupos de selexipag y de placebo (placebo: 559 [96.9 %]; selexipag: 565 [98.3 %],  $p = 0.18$ ). De igual forma, no hubo diferencias significativas en la presencia de eventos adversos serios entre ambos grupos (placebo: 272 [47.1 %]; selexipag: 252 [43.8 %],  $p = 0.26$ ). En cuanto a la discontinuación de la terapia, un mayor número de participantes discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el grupo de selexipag. Selexipag es un medicamento de reciente introducción, por lo que se requiere estudios de farmacovigilancia para determinar la seguridad a largo plazo de esta tecnología como lo ha señalado la EMA en un estudio sobre una posible atribución de muertes de pacientes al empleo de selexipag, en donde la agencia concluye que, si bien estas no serían atribuibles al empleo de esta tecnología, se debe continuar con el monitoreo estricto acerca de la seguridad del producto (European Medicines Agency 2017).





Por otro lado, tampoco se encontró evidencia que evalué la eficacia y seguridad de la adición de iloprost, comparado contra placebo, a un esquema de sildenafil más bosentán en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán. Se incluyeron como evidencia dos ECA que evaluaron la eficacia y seguridad de adicionar iloprost inhalado a un esquema de base con bosentán en pacientes con HAP. El estudio de McLaughlin et al., estudio fase II, encontró a las 12 semanas una mejora significativa en la prueba 6MWD posinhalación desde la medición basal en el grupo de iloprost, sin encontrar diferencia entre estos dos momentos para el grupo control. Sobre la clase funcional NYHA, esta mejoró en un tercio de los pacientes con iloprost versus solo el 6 % de los pacientes con placebo en la semana 12. Describiendo un porcentaje similar de pacientes con mejoría entre los pacientes con HAP idiopática y la HAP asociada que recibieron iloprost. Adicionalmente, se describe que ningún paciente del grupo de iloprost presentó deterioro en la clase funcional NYHA, mientras que un paciente en el grupo de placebo disminuyó de la clase funcional NYHA III a la IV. Asimismo, se señala que el tiempo para el empeoramiento de la enfermedad fue significativamente más prolongado en los pacientes tratados con iloprost que en los pacientes con placebo. En cuanto a la seguridad, todos los pacientes del grupo de iloprost presentaron al menos un evento adverso, mientras que en el grupo de placebo se presentó en el 90.6 %. Sobre eventos adversos serios, cinco pacientes del grupo de iloprost presentaron cinco de estos eventos mientras que siete del grupo placebo presentaron 12 de estos eventos; incluidos cuatro pacientes del grupo placebo que presentaron empeoramiento de la HAP que requirió hospitalización. Finalmente, dos pacientes interrumpieron el tratamiento con iloprost debido a efectos adversos (un paciente con antecedentes de migrañas discontinuó el tratamiento debido a dolores de cabeza fuertes y el otro paciente el cual recibió placebo, suspendido debido a anemia). De este modo, la adición de iloprost obtuvo un beneficio en pacientes con un esquema de base de bosentán en la prueba 6MWD y capacidad funcional, con un aceptable perfil de seguridad. Se debe precisar que este estudio, al ser un ECA fase II sin un cálculo de tamaño de muestra para la detección de diferencias, brinda únicamente resultados exploratorios que deben ser confirmados en estudios de fase III.



Por su parte, el ECA de Hoepfer et al., estudio fase IV, reporta que la prueba 6MWD comparada a las 12 semanas no presentó una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de iloprost respecto al valor de la línea base, siendo suspendido tempranamente por futilidad. Al respecto, los autores describen que tres pacientes del grupo de iloprost presentaron empeoramiento clínico, acompañado de marcados deterioros en su prueba 6MWD; lo cual explicaría la falta de significancia estadística. Así, al excluir a estos pacientes del análisis, se obtendría que más pacientes mejoraron en la prueba 6MWD en el grupo de iloprost, comparado al grupo de control. En cuanto a la seguridad, los resultados reportados fueron insuficientes para poder analizar la seguridad del empleo de la tecnología de interés, posiblemente por la interrupción prematura del estudio.



Las diferencias encontradas entre ambos estudios (McLaughlin et al. y Hoeper et al.) podrían deberse a las diferencias en las características basales de los participantes incluidos. Por ejemplo, en el estudio de McLaughlin et al., un menor porcentaje de participantes tuvieron HAP idiopática en el grupo que recibió selexipag, comparado con el grupo que recibió placebo. Asimismo, se debe tener en cuenta que se trata de estudio fase II sin un cálculo de tamaño de muestra para evaluar el efecto de la intervención, cuyos resultados deben ser confirmados en un estudio de fase III. En relación a esto último, como es descrito en el estudio de Hoeper et al., el grupo de iloprost presentó tres participantes cuya disminución de la prueba 6MWD fue bastante marcada, por lo cual, los resultados extremos de estos tres pacientes explicarían el que no se encuentre diferencia en la prueba 6MWD entre la línea base y las 12 semanas de estudio.

Entre las limitaciones de los estudios de McLaughlin et al., y Hoeper et al. para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se debe mencionar que estos no fueron diseñados para evaluar el uso de iloprost en pacientes con HAP clase funcional OMS II, III y IV y fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán, si no en pacientes con terapia de base con bosentán. Asimismo, estos estudios no evaluaron otros desenlaces de interés desde la perspectiva del paciente como la mortalidad o calidad de vida, lo que limita su utilidad para el estudio de la eficacia de esta tecnología, como es descrito por la EMA (European Medicines Agency 2009). Adicionalmente, ambos estudios fueron desarrollados para evaluar la eficacia y seguridad de iloprost a las 12 semanas, siendo este un tiempo corto de seguimiento para pacientes con HAP clase funcional II y III cuya expectativa de vida es mucho mayor a la duración del seguimiento. En tal sentido, la evidencia descrita no permite conocer el efecto a largo plazo de iloprost adicionado a un esquema de base con bosentán o de la eficacia de esta tecnología en desenlaces de interés desde la perspectiva del paciente.

La literatura señala consideraciones a tener en cuenta en la interpretación de los ECA que emplean desenlaces compuestos como resultados primarios, como que el beneficio encontrado se centre en desenlaces que pueden ser de menor importancia que otros para la condición clínica del paciente (Freemantle et al. 2003, Pogue et al. 2012). Para la condición de estudio (HAP), la mortalidad como desenlace de estudio es de alta importancia al ser esta enfermedad de mal pronóstico. Los resultados del estudio GRIPHON no señalan un beneficio respecto a la mortalidad en la adición de selexipag, comparado con placebo, a diferentes esquemas terapéuticos en pacientes con HAP, lo que indicaría que esta tecnología no estaría brindando un beneficio para un desenlace de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente como es la mortalidad. En cuanto a los ECA de McLaughlin et al., y Hoeper et al., no se dispone de resultados para analizar este desenlace de interés. Además, ninguno de los ECA incluidos como evidencia evaluó la calidad de vida en los pacientes tratados con selexipag, por lo que no fue posible determinar la relación entre los resultados favorables sobre la reducción en la progresión o empeoramiento de la enfermedad con la calidad de vida de los pacientes.






En consecuencia, la evidencia principal procedente del estudio GRIPHON en torno al uso de selexipag más sildenafil más bosentán en pacientes adultos con HAP no responde a la pregunta PICO del dictamen; no disponiéndose además de resultados que permitan conocer la eficacia y seguridad de este esquema terapéutico en el total de participantes del estudio ni en los pacientes con fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán, que es la población de interés del presente dictamen. La evidencia para evaluar la eficacia y seguridad de iloprost proviene de dos ECA (McLaughlin et al. y Hoeper et al.) en los que se evaluó la adición de iloprost inhalado comparado con placebo a un esquema de base de bosentán, los cuales no se ajustan a la población del dictamen. Dada la gravedad de esta enfermedad, es esperable que los fármacos para el manejo de la HAP brinden un beneficio en desenlaces clínicamente relevantes para esta población como la mortalidad, tal como lo recomienda la EMA (European Medicines Agency 2009). Sin embargo, los datos del estudio GRIPHON, señalarían que incluso para una población de pacientes con HAP más amplia a la de interés para el dictamen (sin tratamiento o con distintos esquemas terapéuticos específicos para la enfermedad), no se obtiene un beneficio adicional en cuanto a la reducción de la mortalidad. En la evaluación de iloprost, los dos ECA incluidos (McLaughlin et al. y Hoeper et al.) no disponen de datos que permitan evaluar la mortalidad. Por otro lado, cabe mencionar que el estudio GRIPHON no evaluó la calidad de vida de los pacientes tratados con selexipag, por lo que no es posible determinar su beneficio en un desenlace de importancia desde la perspectiva del paciente como es la calidad de vida. De igual forma, los ECA incluidos para la evaluación de iloprost tampoco evaluaron desenlaces de calidad de vida. Con respecto a los resultados de seguridad, se reportó que un porcentaje significativamente mayor de los pacientes que recibieron selexipag comparado con placebo, tuvieron que discontinuar la medicación debido a eventos adversos; lo que genera preocupación acerca de la seguridad del producto.





A pesar de la ausencia de evidencia que responda a la pregunta PICO del presente dictamen, el experto clínico de EsSalud, Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier (médico cardiólogo) menciona que en la institución existe un vacío terapéutico para los pacientes con HAP que presentan un fracaso a la terapia combinada de sildenafil y bosentán. Además, siendo la HAP una enfermedad progresiva que no tiene cura, es esperable que los pacientes con esta condición clínica requieran en algún momento de su enfermedad disponer de una opción terapéutica ante el fracaso a esta terapia combinada, existiendo actualmente algunos pacientes en la institución que se encuentran en este escenario. Así, el experto clínico señala que en las enfermedades cardiovasculares se sigue la lógica de adicionar un fármaco de un grupo farmacológico distinto al que el paciente viene recibiendo en caso no se presente una respuesta favorable al tratamiento, dado que, este nuevo medicamento actuaría por una vía distinta para el logro del control de la enfermedad. Por ello, el especialista señala que la adición de iloprost inhalatorio a pacientes con un esquema previo de sildenafil más bosentán podría ser eficaz para el control de la enfermedad dado que este medicamento (análogo sintético de la





prostaciclina) tiene un mecanismo de acción que actúa por una vía distinta a la de sildenafil (inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa) y bosentán (antagonista dual del receptor de endotelina). Finalmente, el Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier describe su experiencia en el uso de iloprost en gestantes con HAP en la institución, refiriendo haberse obtenido resultados favorables en el control de la enfermedad, con una buena tolerancia del producto.

Las GPC señalan que la terapia combinada se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la hipertensión sistémica e insuficiencia cardíaca, siguiendo la lógica del empleo de fármacos que emplean mecanismos de acción distintos. Siendo que para la HAP existen medicamentos que actúan por vías distintas como la vía de la prostaciclina (prostanoides, como el iloprost o selexipag), la vía de la endotelina (ERA, como el bosentán) y la vía del óxido nítrico (iFDE5, como el sildenafil), los que podrían ser empleados en terapias combinadas para el control de la enfermedad (Galiè et al. 2015, Klinger et al. 2019).



Por lo expuesto, con la evidencia disponible a la fecha, no es posible determinar si la adición de selexipag o iloprost al esquema de tratamiento de sildenafil más bosentán aporta un beneficio clínico adicional en pacientes adultos con HAP, clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán. La mejor evidencia disponible encontrada corresponde a ECA que no fueron realizados en la población de interés del presente dictamen, brindando información sobre la eficacia y seguridad de las tecnologías en evaluación en una población más amplia. Estos estudios no muestran que selexipag ofrezca un beneficio clínico claro en la disminución de la mortalidad por cualquier causa, incluso en una población de estudio más amplia (pacientes sin tratamiento previo o con diferentes esquemas terapéuticos previos). Además, existen cuestionamientos sobre la seguridad de selexipag al presentarse un mayor número de muertes y discontinuación por eventos adversos durante el tratamiento, en comparación con el placebo en el estudio GRIPHON; y resultados contradictorios en la prueba 6MWD (McLaughlin et al. y Hoepfer et al.) respecto al empleo de iloprost inhalado comparado con placebo a adicionarse a un esquema de base con bosentán en pacientes con HAP clase funcional II y III. A pesar de la falta de evidencia, el clínico experto de la institución señala que es esperable que la adición de un fármaco con un mecanismo de acción distinto adicionado a un esquema doble puede brindar un beneficio a la población de pacientes de interés en el dictamen, señalando que, en este escenario, el empleo de iloprost sería una alternativa útil desde que esta tecnología está disponible en la institución para otras indicaciones y que se tiene experiencia de uso sobre esta tecnología. La plausibilidad de una mejora en el control de la enfermedad al adicionar un fármaco de un grupo farmacológico distinto es también descrita por las GPC. Finalmente, si bien dos (SMC y CADTH) de las cinco ETS incluidas recomiendan el uso de selexipag, señalan que existen problemas de seguridad de la tecnología y su financiamiento queda condicionado a una reducción en el precio de adquisición que mejore su costo-efectividad.

## VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán, comparado con sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con HAP clase funcional OMS II, III y IV con fracaso a sildenafil más bosentán.
- Se identificaron dos GPC elaboradas por la ERS/ESC y CHEST que emitieron recomendaciones para el tratamiento de pacientes con HAP y respuesta no favorable a dos clases de fármacos específicos para la HAP, cinco ETS elaboradas por SMC, CADTH, IQWiG, COPTES y CONITEC que evaluaron el uso de selexipag, un ECA que evaluó selexipag y dos ECA que evaluaron iloprost en pacientes con HAP.
- No se identificaron ETS que evalúen iloprost ni ECA que evalúen la eficacia y seguridad de selexipag o iloprost adicionado a sildenafil más bosentán en pacientes adultos con HAP clase funcional OMS II, III y IV con fracaso a sildenafil más bosentán.
- Las dos GPC (ERS/ESC y CHEST) recomiendan agregar una tercera clase de fármaco al tratamiento de pacientes con HAP y respuesta no favorable a dos clases de fármacos específicos para la HAP. La ERS/ESC recomienda agregar selexipag al esquema de sildenafil más bosentán; mientras que CHEST no establece una recomendación sobre el empleo de selexipag o iloprost.
- De las cinco ETS que evaluaron selexipag, SMC y CADTH recomendaron el empleo de selexipag en pacientes con HAP; siempre que estos accedan a programas que reduzcan el costo de selexipag para que su uso sea costo-efectivo. Las tres ETS restantes no recomiendan el empleo de selexipag en pacientes con HAP: IQWiG porque no se dispone de datos para evaluar el beneficio de selexipag a largo plazo, COPTES porque selexipag ofrece escaso beneficio clínico y un impacto negativo desde las perspectivas presupuestarias, de equidad y salud pública y CONITEC porque, comparado con placebo, selexipag no reduce la mortalidad, pero si presenta más eventos adversos.
- El ECA GRIPHON evaluó selexipag en pacientes con HAP con o sin tratamiento previo y sin estar definido el fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán. Esta población es más amplia que la población de interés del presente dictamen y además no reportó comparó los esquemas selexipag más sildenafil más bosentán versus sildenafil más bosentán. Por lo tanto, estos resultados no responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen







- En el ECA GRIPHON, aunque selexipag (comparado con placebo) redujo el riesgo del desenlace compuesto: muerte por cualquier causa y complicaciones por HAP en la población total del estudio y en el subgrupo de pacientes que ingresaron al estudio con un esquema terapéutico de ARE más iFDE5, el grupo selexipag presentó mayor número de muertes al final del periodo de tratamiento (diferencia no estadísticamente significativa). Además, el grupo de selexipag mostró mayor discontinuación por eventos adversos.

- Los ECA de McLaughlin et al., y Hoeper et al. evaluaron la adición de iloprost a un esquema de base de bosentán. Por lo tanto, los resultados de estos ECA tampoco responden directamente a la pregunta PICO del presente dictamen.

- El ECA de McLaughlin et al. encontró que, para la semana 12, el incremento promedio de la 6MWD fue de 30 m con iloprost y 4 m con placebo. Además, hubo mejora en una clase funcional NYHA en el 34 % de los pacientes con iloprost; frente al 6 % de los pacientes con placebo. Los resultados de este estudio fase II deben ser confirmados con un ECA fase III. El ECA de Hoeper et al. fue suspendido por futilidad porque los resultados del análisis interino hacían poco probable el alcanzar el desenlace primario propuesto.



- Dentro del Petitorio de EsSalud existe vacío terapéutico frente a un paciente con HAP clase funcional OMS II, III y IV en fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán. Agregar un fármaco (con distinto mecanismo de acción) al esquema de sildenafil más bosentán es una alternativa terapéutica para esta población; tal como recomiendan las GPC para los pacientes con HAP y cuyo esquema doble no produce beneficio. Esta opinión es compartida por el médico especialista de la institución, quien señala que el uso de un fármaco adicionado al esquema de sildenafil más bosentán puede ser considerado una alternativa terapéutica para esta población, siendo además que en EsSalud se tiene experiencia con el uso de iloprost.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de selexipag más sildenafil más bosentán en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán y aprueba el uso de iloprost en pacientes adultos con HAP clase funcional OMS II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán.




## VII. RECOMENDACIONES



El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que son tratados con iloprost. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD2016. Se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto a reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Aguirre-Zurita, Oscar, José Ercilla, Saul Sanabria,. 2016. "Hipertensión arterial pulmonar en el Instituto Nacional del Corazón EsSalud." *Revista de Cardiología del Cuerpo Médico del Instituto Nacional Cardiovascular*. 2016. 1 (1):12-19.
- Badesch, David B, Gary E Raskob, C Greg Elliott, Abby M Krichman, Harrison W Farber, Adaani E Frost, Robyn J Barst, Raymond L Benza, Theodore G Liou, and Michelle Turner. 2010. "Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry." *Chest* 137 (2):376-387.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2016. "Canadian drug expert committee final recommendation. Selexipag (Upravi — Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.) Indication: Pulmonary Arterial Hypertension." [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0482\\_complete\\_Upravi-Oct-28-16.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0482_complete_Upravi-Oct-28-16.pdf).
- Channick, Richard N, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, and Frédéric Bodin. 2001. "Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study." *The Lancet* 358 (9288):1119-1123.
- Coghlan, J. G., R. Channick, K. Chin, L. Di Scala, N. Galie, H. A. Ghofrani, M. M. Hoeper, I. M. Lang, V. McLaughlin, R. Preiss, L. J. Rubin, G. Simonneau, O. Sitbon, V. F. Tapson, and S. Gaine. 2018. "Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study." *Am J Cardiovasc Drugs* 18 (1):37-47. doi: 10.1007/s40256-017-0262-z.
- Comité Provincial de Tecnologías Sanitarias. 2020. "Selexipag para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar." accessed 2021. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/09/1118694/selexipag-enhap.pdf>.
- CONITEC. 2016. "Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar ". <http://conitec.gov.br/images/Sintese Evidencias/2016/SE 015 Selexipag HAP.pdf>
- DIGEMID. 2018. "Petitorio nacional único de medicamentos esenciales para el sector salud: Perú 201."
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021a. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos." <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.
- 
- European Medicines Agency. 2009. "GUIDELINE ON THE CLINICAL INVESTIGATIONS OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION." [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigations-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension_en.pdf).
- European Medicines Agency. 2017. "EMA concludes safety review of Upravi." <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-concludes-safety-review-uptravi>.
- European Medicines Agency. 2019. "ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO." [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uptravi-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uptravi-epar-product-information_es.pdf).
- European Medicines Agency. 2021. "ANEXO I. FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO." [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ventavis-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ventavis-epar-product-information_es.pdf).
- 



- Food and Drug Administration. 2019. "VENTAVIS® (iloprost) inhalation solution, for oral inhalation use. Initial U.S. Approval: 2004." [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/021779s019lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021779s019lbl.pdf).
- Food and Drug Administration. 2021. "UPTRAVI® (selexipag) tablets, for oral use. Initial U.S. Approval: 2015." [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/207947s008lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207947s008lbl.pdf).
- Freemantle, Nick, Melanie Calvert, John Wood, Joanne Eastaugh, and Carl Griffin. 2003. "Composite outcomes in randomized trials: greater precision but with greater uncertainty?" *Jama* 289 (19):2554-2559.
- Frost, Adaani E, David B Badesch, Robyn J Barst, Raymond L Benza, C Gregory Elliott, Harrison W Farber, Abby Krichman, Theodore G Liou, Gary E Raskob, and Priya Wason. 2011. "The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries." *Chest* 139 (1):128-137.
- Galiè, Nazzareno, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, and Maurice Beghetti. 2015. "2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." *European heart journal* 37 (1):67-119.
- Hoeper, Marius M, H Leuchte, M Halank, H Wilkens, FJ Meyer, HJ Seyfarth, Roland Wensel, F Ripken, H Bremer, and S Kluge. 2006. "Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Journal* 28 (4):691-694.
- IETSI-EsSalud. 2018. "Eficacia y seguridad de bosentán para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar con fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 053-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú." [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_053\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2018.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_053_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2018.pdf).
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). 2015. "Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria N° 001 -SDEPFyOTS-DETS IETSI-2015. Uso de iloprost inhalatorio para el manejo de hipertensión pulmonar en pacientes en riesgo de falla del ventrículo derecho aguda en el periodo perioperatorio de una cirugía cardiaca." [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/001\\_SDEPFyOTS\\_DETS\\_IETSI\\_ES\\_SALUD\\_2015\\_ILOSPROST\\_INHALATORIO.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/001_SDEPFyOTS_DETS_IETSI_ES_SALUD_2015_ILOSPROST_INHALATORIO.pdf).
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). 2019. "Eficacia y seguridad de iloprost inhalado más sildenafil oral comparado con sildenafil oral en pacientes gestantes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional III. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 042-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019." [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT\\_042\\_SDEPFYOTS\\_DETS\\_IETSI\\_2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_042_SDEPFYOTS_DETS_IETSI_2019.pdf).
- IQWiG. 2016. "Selexipag (pulmonary arterial hypertension) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1." <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-36-selexipag-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7519.html>.
- Jain, Snigdha, Rohan Khera, Saket Girotra, David Badesch, Zhen Wang, Mohammad Hassan Murad, Amy Blevins, Gregory A Schmidt, Siddharth Singh, and Alicia K Gerke. 2017. "Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis." *Chest* 151 (1):90-105.
- Kairos. 2021. "UPTRAVI." <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-uptravi-27504/>.



- Klinger, James R, C Gregory Elliott, Deborah J Levine, Eduardo Bossone, Laura Duvall, Karen Fagan, Julie Frantsve-Hawley, Steven M Kawut, John J Ryan, and Erika B Rosenzweig. 2019. "Therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: update of the CHEST guideline and expert panel report." *Chest* 155 (3):565-586.
- McLaughlin, Vallerie V, Stephen L Archer, David B Badesch, Robyn J Barst, Harrison W Farber, Jonathan R Lindner, Michael A Mathier, Michael D McGoon, Myung H Park, and Robert S Rosenson. 2009. "ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association." *Journal of the American College of Cardiology* 53 (17):1573-1619.
- McLaughlin, Vallerie V, Ronald J Oudiz, Adaani Frost, Victor F Tapson, Srinivas Murali, Richard N Channick, David B Badesch, Robyn J Barst, Henry H Hsu, and Lewis J Rubin. 2006. "Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension." *American journal of respiratory and critical care medicine* 174 (11):1257-1263.
- Olschewski, Horst, Gerald Simonneau, Nazzareno Galiè, Timothy Higenbottam, Robert Naeije, Lewis J Rubin, Sylvia Nikkho, Rudolf Speich, Marius M Hoeper, and Jürgen Behr. 2002. "Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension." *New England Journal of Medicine* 347 (5):322-329.
- Peacock, AJ, NF Murphy, JJV McMurray, L Caballero, and S Stewart. 2007. "An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Journal* 30 (1):104-109.
- Pogue, Janice, PJ Devereaux, Lehana Thabane, and Salim Yusuf. 2012. "Designing and analyzing clinical trials with composite outcomes: consideration of possible treatment differences between the individual outcomes." *PloS one* 7 (4):e34785.
- Scottish Medicines Consortium. 2018. "Resubmission selexipag, 200 microgram, 400 microgram, 600 microgram, 800 microgram, 1,000 microgram, 1,200 microgram, 1,400 microgram, 1,600 microgram film-coated tablets (Upravi®) SMC No. 1235/17." <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3416/selexipag-upravi-resubmission-final-april-2018-amended-270418-for-website.pdf>.
- Simonneau, Gerald, Michael A Gatzoulis, Ian Adatia, David Celermajer, Chris Denton, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, R Krishna Kumar, Michael Landzberg, and Roberto F Machado. 2013. "Updated clinical classification of pulmonary hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Supplement):D34-D41.
- Sitbon, Olivier, Richard Channick, Kelly M Chin, Aline Frey, Sean Gaine, Nazzareno Galiè, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Marius M Hoeper, Irene M Lang, and Ralph Preiss. 2015. "Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension." *New England Journal of Medicine* 373 (26):2522-2533.
- Taichman, Darren B, Joe Ornelas, Lorinda Chung, James R Klinger, Sandra Lewis, Jess Mandel, Harold I Palevsky, Stuart Rich, Namita Sood, and Erika B Rosenzweig. 2014. "Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report." *Chest* 146 (2):449-475.
- Wang, Sumei, Miao Yu, Xiangchun Zheng, and Shangjuan Dong. 2018. "A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension." *Drug delivery* 25 (1):1898-1909.



## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de iloprost, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico\* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, según lo establecido en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS II, III, IV, con fracaso a la terapia con sildenafil más bosentán
<b>Grupo etario</b>	18 o más años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento†</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, confirmado por cateterismo cardíaco derecho, en clase funcional OMS II, III, y IV.</li> <li>- Fracaso en la terapia con sildenafil más bosentán, definido por: no alcanzar meta de clase funcional I y II o prueba de la caminata de 6 minutos &gt;440m, BNP &lt; 50 ng/L (NT-proBNP &lt; 300 ng/L) o PAD &lt; 8 mmHg o índice cardíaco = 2.5 l/min/m<sup>2</sup>.</li> <li>- Rayos X</li> <li>- Electrocardiograma</li> <li>- Ecocardiografía: área de aurícula derecha, derrame pericárdico</li> <li>- Parámetros hemodinámicos obtenidos por cateterismo cardíaco derecho</li> </ul>





<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento<sup>†</sup> con el Anexo N° 07</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad</li> <li>- Clase funcional</li> <li>- Prueba de la caminata de los 6 minutos</li> <li>- Paciente trasplantado pulmonar</li> <li>- Hospitalizaciones</li> <li>- Cateterismo cardíaco derecho</li> <li>- Enzimas hepáticas</li> <li>- BNP/ proBNP</li> <li>- Ecocardiografía</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>	
<p><b>Criterios para la suspensión del medicamento.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria</li> <li>- Falta de eficacia</li> <li>- Negativa de uso por parte del paciente</li> </ul>	



\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de cardiología y de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 9 de febrero de 2021	
Estrategia	#1 ((Selexipag[Supplementary Concept] OR Selexipag[tiab] OR Upravi[tiab]) OR (Iloprost[Mesh] OR Ciloprost[tiab] OR Iloprost[tiab] OR Ventavis[tiab])) AND ((Sildenafil Citrate[Mesh] OR Sildenafil*[tiab] OR Viagra[tiab] OR Revatio[tiab]) OR (Bosentan[Mesh] OR Bosentan[tiab] OR Tracleer[tiab])) AND (Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR Pulmonary Hypertens*[tiab] OR Idiopathic Pulmonar*[tiab] OR Pulmonary Arterial[tiab] OR Pulmonary Heart[tiab])	235

**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 9 de febrero de 2021	
Estrategia	#1 Selexipag:ti,ab,kw	111
	#2 Upravi:ti,ab,kw	6
	#3 #1 OR #2	111
	#4 MeSH descriptor: [Iloprost] explode all trees	223
	#5 Ciloprost:ti,ab,kw	1
	#6 Iloprost:ti,ab,kw	491
	#7 Ventavis:ti,ab,kw	16
	#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7	492
	#9 #3 OR #8	601
	#10 MeSH descriptor: [Sildenafil Citrate] explode all trees	949
	#11 Sildenafil*:ti,ab,kw	2026
	#12 Viagra:ti,ab,kw	276
	#13 Revatio:ti,ab,kw	59
	#14 #10 OR #11 OR #12 OR #13	2045
	#15 MeSH descriptor: [Bosentan] explode all trees	189
	#16 Bosentan:ti,ab,kw	491
	#17 Tracleer:ti,ab,kw	51
	#18 #15 OR #16 OR #17	495
	#19 #14 OR #18	2438





#20	#9 AND #19	45
#21	MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1175
#22	(Pulmonary NEAR/1 Hypertens*):ti,ab,kw	3250
#23	(Idiopathic NEAR/1 Hypertens*):ti,ab,kw	32
#24	(Pulmonary NEAR/1 Arterial):ti,ab,kw	2160
#25	(Pulmonary NEAR/1 Heart):ti,ab,kw	183
#26	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	4348
#27	#20 AND #26	40

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS



Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 9 de febrero de 2021	
Estrategia	#1 (Selexipag OR Uprav OR MH Iloprost OR Ciloprost OR Iloprost OR Ventavis) AND (MH Sildenafil Citrate OR Sildenafil\$ OR Viagra OR Revatio OR MH Bosentan OR Bosentan OR Tracleer) [Words]	17

