



**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 036-DETS-IETSI-2022**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON  
MACITENTAN Y SILDENAFILO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN  
ARTERIAL PULMONAR DE CLASE FUNCIONAL II A III CON  
FRACASO AL SILDENAFILO EN MONOTERAPIA Y CON  
CONTRAINDICACIÓN AL USO DEL BOSENTÁN**



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

**Setiembre, 2022**

## EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Héctor Huapaya Cabrera – 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 e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Ricardo Abraham Gálvez Arévalo - 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.



## CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Marcos Lorenzo Pariona Javier – médico cardiólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Irigoyen – EsSalud.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad del tratamiento combinado con macitentan y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentan. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con macitentán y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán. Así, el médico Eddy Mestas Portugal, especialista en cardiología del Hospital III Yanahuara, perteneciente a la de la Red Asistencial Arequipa, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico macitentán no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico Marcos Lorenzo Pariona Javier, especialista en cardiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

**Tabla 1.** Pregunta PICO validada con el especialista

<b>P</b>	Pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II a III <sup>(a)</sup> , con fracaso al sildenafil en monoterapia <sup>(b)</sup> y con contraindicación al uso del bosentán.
<b>I</b>	Macitentán más sildenafil.
<b>C</b>	Sildenafil en monoterapia.
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sobrevida global</li> <li>- Cambios en la clase funcional <sup>(c)</sup></li> <li>- Capacidad funcional medido por la Prueba de caminata o marcha de 6 minutos.</li> <li>- Calidad de vida.</li> <li>- Eventos adversos.</li> </ul>

<sup>a)</sup> Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (Galiè et al., 2015).

<sup>b)</sup> 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 (Galiè et al., 2015).

<sup>c)</sup> Clase funcional I: no se tiene limitación de la actividad física, especialmente por disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope. Clase funcional 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. Clase funcional 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. Clase funcional IV: es incapaz de desarrollar cualquier actividad física y puede presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha incluso en reposo.

## II. ASPECTOS GENERALES

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno cardiopulmonar crónico causado por la proliferación celular y fibrosis de las arterias pulmonares (Humbert et al., 2004). La HAP es una enfermedad rara, teniendo una tasa de prevalencia de 15 a 50 casos por millón de personas, afectando generalmente a personas adultas de 30 a 60 años (Levine, 2021). Los pacientes con HAP tienen alto riesgo de morbilidad y la expectativa de supervivencia se reduce si su clase funcional aumenta (Kubo et al., 2004; Swetz et al., 2012).



La clasificación de la clase funcional fue elaborada por la Organización Mundial de la Salud, y usa los síntomas del paciente (disnea, fatiga, síncope y signos y síntomas de insuficiencia ventricular derecha) para estimar el grado de severidad de la limitación en las actividades físicas del paciente (Kubo et al., 2004; Vachiéry et al., 2012). Según esta clasificación, existen cuatro clases funcionales ordenadas jerárquicamente. En ese sentido, a mayor sea la clase funcional, mayor es la limitación en las actividades físicas, y peor es el pronóstico con respecto a la morbilidad y mortalidad (Humbert et al., 2006).



Las clases funcionales II y III son las más frecuentes dentro de los pacientes con HAP, llegando a representar el 78 % de esta población (Hoeper et al., 2017). El 25.2 % de los pacientes con HAP de clase funcional II o III, requieren de la atención de una unidad de cuidados intensivos (UCI) debido principalmente a la falla ventricular derecha que es la principal complicación de la HAP asociada a mayor progresión de enfermedad (Humbert et al., 2006; Swetz et al., 2012). Además, un estudio de seguimiento indica que el promedio de supervivencia del total de los pacientes con HAP de clase funcional de II o III llega hasta el 91.6 % en el primer año y llega hasta el 53.3 % en el quinto año desde el diagnóstico en pacientes con HAP de clase funcional de II a III con progreso de deterioro de su clase funcional (Hoeper et al., 2017).



El objetivo de tratamiento para la HAP consiste en que el paciente alcance, por lo menos, la clase funcional II (Galiè et al., 2015). Para lograr el objetivo de tratamiento para la HAP, se utilizan tecnologías sanitarias que, por sus mecanismos de acción, se dirigen a las vías claves involucradas en el desarrollo y la progresión de la PAH (Chan & Loscalzo, 2008). Dentro de estas vías se encuentran la vía de la endotelina 1 para la cual se usan los antagonistas del receptor de la endotelina 1, y la vía del óxido nítrico para la cual se usan los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (Sitbon & Morrell, 2012).

El sildenafil es el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 más usado para el tratamiento del HAP; sin embargo, hasta un 72 % de los pacientes fracasan a este tratamiento en monoterapia (Wang et al., 2014). En el caso de fracaso al tratamiento con el sildenafil, a nivel mundial, se suele añadir un antagonista del receptor de la endotelina como el bosentán (Galiè et al., 2015). Sin embargo, algunos pacientes tienen contraindicado el uso del bosentán (e.g. pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, que

puede ocurrir en el 4 % de los casos), por lo que se propone el uso otro antagonista del receptor de la endotelina como el macitentán (Nickel et al., 2021).

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos con HAP de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán, solo tienen disponible continuar con el uso del sildenafil en monoterapia a pesar del antecedente de fracaso terapéutico. En ese sentido, los especialistas de EsSalud sugieren que añadir el macitentán al tratamiento con el sildenafil, podría ser una alternativa de tratamiento para disminuir la mortalidad, detener la progresión de la enfermedad, evitar la progresión de la clase funcional, incrementar la capacidad de ejercicio y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

El macitentán es un antagonista del receptor de la endotelina, y en el Perú está registrado bajo la denominación de Opsumit® y Macinta®. Ambos productos cuentan con sanitario vigente por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), descrito en la Tabla 2. Cabe indicar que, el macitentán no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (Ministerio de Salud - Perú, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

**Tabla 2.** Registro sanitario del Opsumit® y del Macinta® en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario	Costo mensual (a)
Opsumit®	EE06888 09/01/2024	Johnson & Johnson del Perú S.A.	Tableta de 10 mg.	S/ 303.73	S/ 9,111.90 (b)
Macinta®	EE09402 25/1/2026	Tecnofarm a S.A.	Tableta de 10 mg.	(c)	(c)

(a) Precio considerando la dosis recomendada de 10 mg de macitentán diarias, descrita en la ficha técnica aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2020).

(b) Fuente: Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022). Obtenido del Fecha de acceso: 11 de mayo de 2022.

(c) No se encontró información sobre el costo del Macinta® en el Sistema Informático SAP – EsSalud ni en el Observatorio de precios de DIGEMID (<http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento combinado con macitentán y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán.

### III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la terapia combinada del macitentan con sildenafil en pacientes adultos con HAP de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos bibliográfica de PubMed, The Cochrane Library, Web of Science, y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la New Zealand Guidelines Group (NZGG), la National Health and Medical Research Council (NHMRC), la European Society of Cardiology (ESC), la European Respiratory Society (ERS), la American College of Cardiology Foundation (ACCF), la American Heart Association (AHA), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o aún no publicados.

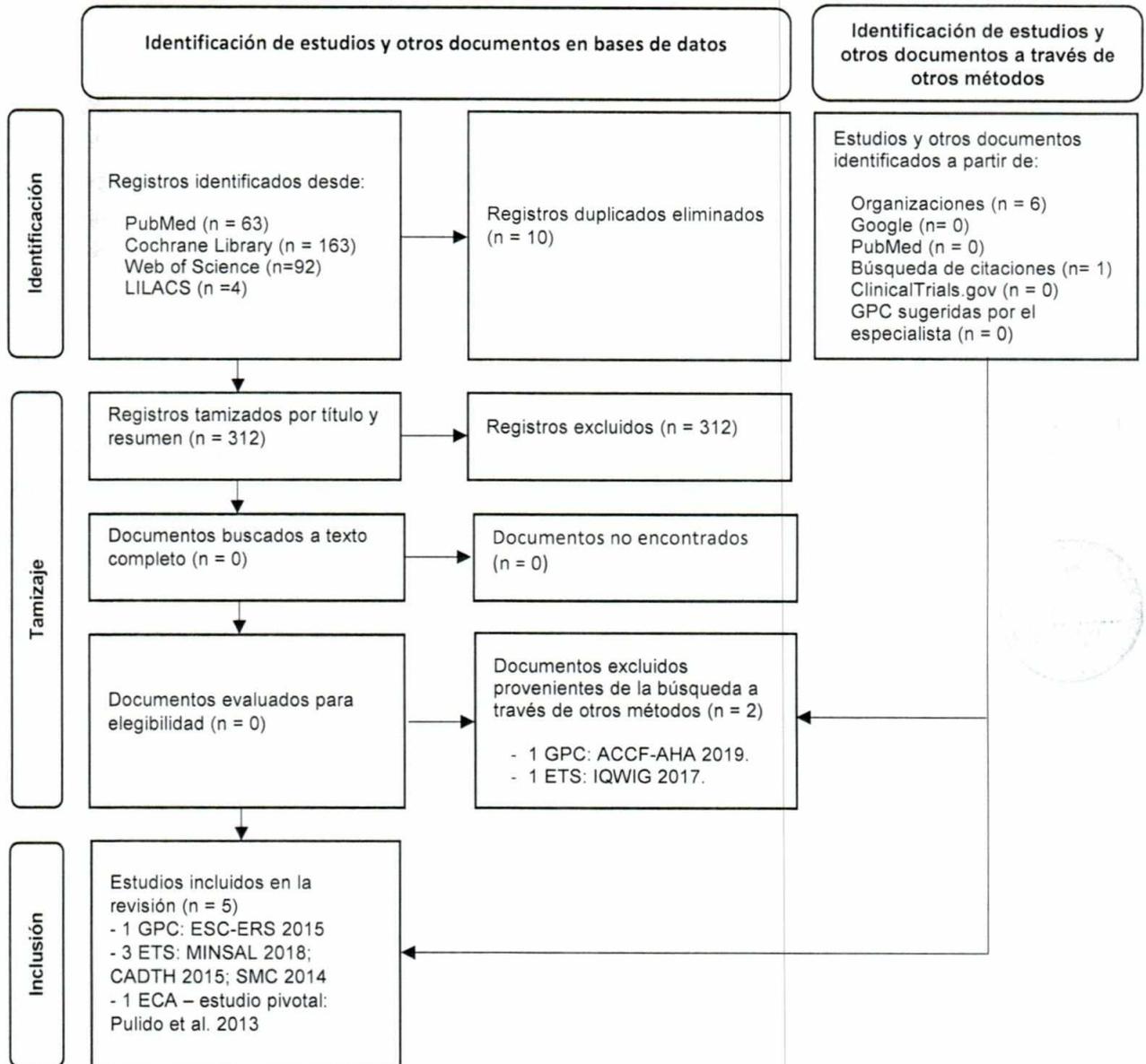
Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se centró en GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos y ECA de fase III donde participaron pacientes adultos con HAP de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán. Ante la ausencia de evidencia de los anteriores documentos (GPC ETS, RS y ECA), los criterios de inclusión se ampliaron para incluir: GPC que hayan hecho recomendaciones para el tratamiento de pacientes adultos con HAP de clase funcional de II a III independientemente del antecedente terapéutico; ETS que hayan incluido en su cuerpo de evidencia algún estudio cuya población objetivo incluya a los pacientes adultos con HAP de clase funcional de II a III independientemente del antecedente terapéutico; y ECA de fase II y/o estudios observacionales que comparen el uso de la combinación del macitentan y el sildenafil versus el sildenafil en monoterapia, y que haya incluido pacientes adultos con HAP de clase funcional de II a III independientemente del antecedente terapéutico.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los

documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario y en la Figura 1.

#### IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujoograma de selección de la bibliografía encontrada



LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ESC-ERS: European Society of Cardiology - European Respiratory Society; MINSAL: Ministerio de Salud de Chile; SMC: Scottish Medicines Consortium; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; ACCF-AHA: American College of Cardiology Foundation - American Heart Association; IQWIG: Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71 (Page et al. 2021).

Luego de la búsqueda bibliográfica, se incluyó una GPC elaborada de manera colaborativa entre la European Society of Cardiology y la European Respiratory Society (ESC-ERS) (Galiè et al., 2015), que tuvo como objetivo proporcionar recomendaciones de tratamiento para los pacientes adultos con HAP de clase funcional de II a III. Además, se incluyeron tres ETS publicadas por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL, 2018), CADTH (2015), y el SMC (2014), que tuvieron como objetivo evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso del macitentan en monoterapia o en terapia combinada con otros agentes (incluido el sildenafil) en pacientes adultos con HAP de clase funcional de II a III. También, se incluyó el estudio pivotal citado en la ficha técnica del Opsumit® aprobada por DIGEMID (DIGEMID, 2019), el cual es un ECA fase III llamado SERAPHIN que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del macitentan usado en monoterapia o en terapia combinada con otro tratamiento para la HAP (principalmente el sildenafil) en pacientes que se caracterizaban porque la mayoría eran adultos, tenían clase funcional de II a III y tenían antecedente de fracaso al sildenafil en monoterapia (Pulido et al., 2013).

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

No se encontraron estudios que respondan a la PICO. Tras ampliar los criterios de selección, la mejor evidencia disponible consistió en una GPC (Galiè et al., 2015), tres ETS (MINSAL 2018, CADTH 2015 & SMC 2014) y un ECA (Pulido et al., 2013) que se incluyeron para el análisis del presente dictamen.

La GPC realizada de manera colaborativa por la ESC y la ERS (Galiè et al., 2015) recomienda el tratamiento combinado del macitentan con el sildenafil, como tratamiento de primera línea en pacientes con HAP con clase funcional II a III con fracaso a la monoterapia inicial con el sildenafil (clase de recomendación I<sup>1</sup> y nivel de la evidencia B<sup>2</sup>). En la declaración de la recomendación, se citó al ECA SERAPHIN (el detalle de sus resultados se presentará más adelante). Cabe resaltar que, en esta GPC no se discutió o analizó sobre la idoneidad o pertinencia de los resultados primarios y secundarios, o evaluación del balance de los efectos deseables y no deseables del macitentan con el sildenafil reportados en ECA. En ese sentido, existe incertidumbre cuales fueron los aspectos claves para apoyar la fuerza de la recomendación del uso de tratamiento combinado.

Con respecto a las ETS del MINSAL (2018), la CADTH (2015) y el SMC (2014), todas recomiendan el uso del macitentan en monoterapia o en terapia combinada en pacientes

<sup>1</sup> Clase de recomendación I: Debe de haber evidencia y/o acuerdo general de que un determinado tratamiento o procedimiento es beneficioso, útil, efectivo.

<sup>2</sup> Nivel de evidencia B: Los datos que respaldan la recomendación deben estar derivados de un único ECA o grandes estudios no aleatorizados.



con HAP con clase funcional de II a III. Con respecto a la recomendación de la terapia combinada, solo la CADTH recomienda de forma específica la combinación del macitentán con el sildenafil por su bajo costo. Las otras ETS no especifican con qué medicamento recomiendan combinar el macitentán. Dentro de los argumentos expuestos por las tres ETS para sus recomendaciones, se menciona que en el ECA SERAPHIN se encontró que el uso del macitentán de 10 mg usado en monoterapia o terapia combinada (la mayoría de las veces combinada con el sildenafil) mejora la morbilidad y síntomas de la HAP, en comparación con el placebo, en pacientes con HAP. Se resalta que, las ETS de la CADTH y el SMC condicionan la recomendación de uso del macitentán a que haya recortes de sus precios con el objetivo de alcanzar un nivel aceptable de costo-efectividad, aunque no detallan el porcentaje de reducción de precio necesario para ello. Es importante mencionar que, la condición de reducción de precios para la recomendación de uso del macitentán por parte del SMC y la CADTH, se dan en un contexto diferente al de Perú, donde no existe la posibilidad de negociación de precios para condicionar el financiamiento de un medicamento a una reducción del precio por parte del fabricante.



El ECA que sustenta la recomendación de la GPC de la ESC-ERS y la decisión de financiar el macitentán del MINSAL, el SMC y la CADTH, se denomina SERAPHIN. Este ECA comparó la eficacia del macitentán vs. placebo en pacientes con HAP en primera o segunda línea terapéutica con HAP. En este estudio participaron 742 pacientes que, en su mayoría, eran adultos (722 de 742 pacientes; 97.3 %), tenían clase funcional de II o III (724 de 742 pacientes; 98.1 %) y se encontraban en su segunda línea terapéutica dado que tenían antecedente de fracaso terapéutico a su tratamiento habitual para la HAP (454 de 742 pacientes; 63.7 %). En los pacientes con antecedente de fracaso terapéutico, se permitió que continuaran usando su tratamiento habitual durante su participación en el ECA. Estos tratamientos podían consistir en inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (como el sildenafil), prostanoides inhalados, anticoagulantes, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio o L-arginina. El sildenafil fue el tratamiento más frecuente dentro de este grupo de medicamentos (usado por 414 de 454 pacientes; 91.1 %). Asimismo, ni en la publicación de este estudio ni en la página de *ClinicalTrials.gov*, se describe la cantidad de pacientes que tenían contraindicación de uso a un tratamiento para la HAP como el bosentán (característica de interés para el presente dictamen). Los autores del ECA SERAPHIN compararon los resultados de eficacia y seguridad del uso del macitentán de 10 mg en monoterapia o en terapia combinada (la mayoría de las veces combinado con el sildenafil) con el placebo combinado al tratamiento habitual para la HAP usado por el paciente, en la totalidad de la muestra que participó en el estudio (742 pacientes). Los pacientes tuvieron un promedio de tratamiento entre 85.3 semanas a 103.9 semanas. Cabe resaltar que, el 19 % de los pacientes no culminaron su participación en el estudio, siendo el principal motivo la muerte (80.4 % de los motivos de discontinuación, según *ClinicalTrials.gov*<sup>3</sup>).

<sup>3</sup> Enlace del estudio SERAPHIN en *ClinicalTrials.gov* =

En la publicación del ECA SERAPHIN (Pulido et al., 2013) solo se distinguen dos subanálisis pre planificados que, aunque no responden a la pregunta PICO, sirven como evidencia cercana. Estos subanálisis consistieron en la comparación del: a) resultado final primario compuesto del estudio que es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el primer evento de morbilidad relacionada a la HAP<sup>4</sup> o mortalidad por cualquier causa, y b) la comparación de los resultados de la prueba de caminata de los 6 minutos entre los pacientes que usaron el macitentan de 10 mg combinado principalmente con el sildenafil y los pacientes que recibieron placebo combinado principalmente con el sildenafil. Sobre el resultado primario, se muestra una diferencia a favor del régimen que incluyó el macitentan con el sildenafil, comparado con el régimen que contenía el sildenafil en monoterapia (*hazard ratio* [HR] = 0.62, intervalo de confianza [IC] del 95 % = 0.43 al 0.89; p = 0.009). En el segundo subanálisis también se muestra que el macitentan combinado principalmente con el sildenafil es más eficaz para mejorar los resultados de la prueba de la caminata de los 6 minutos (diferencia de media = 25.9 m; IC del 95 % = 4.5 al 47.3; p = 0.007) comparado con el régimen que contenía sildenafil en monoterapia.

Es importante mencionar que el resultado primario compuesto del ECA es conformado por algunos desenlaces, como necesidad de inicio de tratamiento con prostanoides o la necesidad de tratamiento adicional para la HAP. Asimismo, salvo la evaluación de la prueba de caminata de los 6 minutos, las variables de interés para el presente dictamen que conformaron el resultado primario compuesto no fueron evaluadas individualmente; por lo que existe incertidumbre si es que la magnitud y dirección de la diferencia encontrada en el resultado primario fuera similar a los resultados de la evaluación individual de mortalidad o la clase funcional. En ese sentido, estos resultados deben tomarse con precaución al momento de la toma de decisión del presente dictamen.

Si bien no se presentaron resultados específicos de mortalidad, calidad de vida o clase funcional solo para el subgrupo de pacientes que recibieron macitentan con el sildenafil (63.7 % del total), los autores sí realizaron estos análisis para la totalidad de la población. Se identifica que el uso del macitentan en monoterapia o en terapia combinada no redujo la tasa de riesgo instantáneo de muerte por cualquier causa (HR = 0.64, IC del 95 % = 0.29 al 1.42; valor de p = 0.20) o por causas relacionadas a la HAP (HR = 0.44; IC del IC del 95 %: 0.16 al 1.25 %; valor de p = 0.07), comparado con el régimen terapéutico que incluía el placebo. Por otro lado, el uso del macitentan

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00660179?view=results>.

<sup>4</sup> La morbilidad relacionada a la HAP se definió por el empeoramiento de la HAP, inicio del tratamiento con prostanoides, trasplante de pulmón o septostomía auricular. El empeoramiento de la HAP se definió por la aparición de los tres siguientes: una en la disminución distancia de caminata de 6 minutos de al menos un 15 % desde el inicio, confirmado por una segunda prueba de caminata de 6 minutos realizada en un día diferente dentro de 2 semanas; empeoramiento de los síntomas de HAP; y la necesidad de tratamiento adicional para la HAP. El empeoramiento de los síntomas de la HAP incluyó al menos uno de los siguientes: empeoramiento desde el inicio a una clase funcional y la aparición o empeoramiento de los signos de insuficiencia cardíaca derecha que no respondieron a la terapia con diuréticos orales.



en monoterapia o combinada principalmente con el sildenafil 10 mg es más eficaz para retrasar el tiempo hasta el deterioro de tres puntos o más en la evaluación de las dos dimensiones de la prueba de calidad de vida SF-36, comparado con el placebo con o sin combinación con el sildenafil (componente físico<sup>5</sup> HR = 0.60, IC del 95 % = 0.47 al 0.76, valor de  $p < 0.0001$ , componente mental<sup>6</sup> HR = 0.76, IC del 95 % = 0.61 al 0.95, valor de  $p = 0.0173$ ). Asimismo, el uso de macitentan en monoterapia o en terapia combinada principalmente con el sildenafil fue más eficaz para mejorar al menos una clase funcional (21.5 % vs. 12.9 %; riesgo relativo = 1.74, IC del 95 % = 1.16 al 2.59, valor de  $p = 0.00637$ ) comparado con el régimen terapéutico que incluía el placebo. Cabe resaltar que, en el ECA no se compara la cantidad de pacientes que al final de estudio tuvieron por lo menos la clase funcional II, por lo que existe incertidumbre sobre la cantidad de pacientes que lograron el objetivo terapéutico para los pacientes con HAP.



Con respecto a los resultados de seguridad del ECA SERAPHIN, se identifica que no hay diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de reporte de al menos un evento adverso (EA) de cualquier tipo entre los pacientes que recibieron macitentan de 10 mg en monoterapia o terapia combinada (principalmente con el sildenafil) con los pacientes que usaron placebo (94.6 % vs. 96.4 % respectivamente; valor de  $p = 0.89$ ). Por otro lado, con el uso del macitentan de 10 mg en monoterapia o en terapia combinada se reportó menos EA serios, comparado con el uso de placebo (45.0 % vs. 55.0 % respectivamente; valor de  $p = 0.04$ ). Es importante mencionar que el principal EA serio reportado en ambos grupos consistió en el desarrollo de la falla del ventrículo derecho que forma parte de la progresión natural de la enfermedad. Sobre este resultado, se muestra un beneficio adicional del uso de macitentan en monoterapia o en terapia combinada principalmente con el sildenafil en la reducción del riesgo de la falla del ventrículo derecho (riesgo relativo = 0.59, IC del 95 % = 0.37 al 0.96; valor de  $p = 0.038$ ) comparado con el placebo con o sin combinación con otros tratamientos entre los que se incluye el sildenafil.

Los resultados encontrados en el ECA SERAPHIN se asocian a los mecanismos de acción del macitentan y el sildenafil que buscan inhibirlas o antagonizar a dos de las tres vías involucradas en el desarrollo y progresión de la HAP. En el ECA SERAPHIN se permitió que la mayoría de los pacientes recibieran macitentan que por su mecanismo de acción se dirige a la vía de la endotelina 1, combinado con el sildenafil que se dirige a la vía del óxido nítrico. Los pacientes que recibieron exclusivamente la combinación de medicamentos de interés (macitentan y sildenafil) tuvieron beneficios adicionales

<sup>5</sup> Compuesto por las sub dimensiones función física, limitaciones de rol causadas por problemas físicos, dolor corporal y percepción general de salud de la prueba de calidad de vida SF-36.

<sup>6</sup> Compuesto por las sub dimensiones limitaciones de roles debido a problemas emocionales, salud mental, dolor, vitalidad y funcionamiento social de la prueba de calidad de vida SF-36.

<sup>7</sup> Calculado por el equipo técnico del IETSI con la sintaxis "csi 54 32 188 217, exact" del programa Stata 14.

<sup>8</sup> Calculado por el equipo técnico del IETSI usando la sintaxis "csi 23 40 219 209, exact" usando el programa STATA 14.

en los resultados de la prueba de caminata de los 6 minutos, comparado con los pacientes que usaron solo sildenafil en monoterapia. Sobre los resultados de totalidad de la población, donde la mayoría de los pacientes recibió tratamientos concomitantes, se encontró diferencias en la mejora de al menos una clase funcional, calidad de vida y EA serios a favor del grupo de pacientes que recibió macitentan con o sin combinación con el sildenafil comparado con los pacientes que recibieron placebo con o sin combinación con el sildenafil. En ese sentido, es plausible considerar que añadir el macitentan al uso del sildenafil, brinde resultados clínicos más beneficiosos comparado con un régimen terapéutico que atiende solo una vía de desarrollo y progresión de la HAP y con el que previamente se ha fracasado.

Los pacientes con HAP de clase funcional de II a III que fracasan al tratamiento con sildenafil en monoterapia pacientes y que además tienen contraindicación al uso de bosentan, la mejor terapia de soporte que se le puede brindar en EsSalud consiste en seguir recibiendo el sildenafil en monoterapia a pesar de tener antecedentes de fracaso a este tratamiento, por lo que se encuentran en un escenario de vacío terapéutico. Esto es de particular preocupación dado que la HAP es una enfermedad que no tiene cura, con avance progresivo con el tiempo y que, basado en el estudio de seguimiento más extenso en tiempo de seguimiento y tamaño de muestra para pacientes con HAP (estudio COMPERA), se estima que la expectativa de supervivencia promedio de los pacientes que no logran el objetivo terapéutico se reduce con el pasar de los años de seguimiento; observándose un promedio de supervivencia del 91.6 % en el primer año de seguimiento, que se reduce hasta el 79.1 % en el segundo año, 67.0 % en el tercer año, 60.5 % en el cuarto año y hasta el 53.3 % en el quinto año de seguimiento (Hoepfer et al. 2017).

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión:

- la prevalencia de pacientes con HAP de clase funcional II o III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación de uso al bosentan es muy baja; sin embargo, los que tengan esta condición tienen mal pronóstico con respecto a su morbimortalidad,
- los pacientes adultos con HAP de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentan, atendidos en EsSalud se encuentran en un escenario de vacío terapéutico,
- no se cuenta con evidencia proveniente de ECA dirigidos a la población de interés, por lo que se incluyó el ECA pivotal SERAPHIN que comparó el uso del macitentan y sildenafil vs. el sildenafil en monoterapia en pacientes con HAP de clase funcional II o III con antecedente de fracaso al sildenafil en monoterapia, aunque existe incertidumbre si alguno de estos pacientes tenían contraindicación de uso del bosentan,
- el ECA SERAPHIN mostró que con el uso del macitentan con o sin combinación con el sildenafil es más probable que el paciente mejore su puntaje en la prueba de caminata de los 6 minutos, mejore al menos una clase funcional y se retrase el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida, comparado con los que usan el sildenafil en monoterapia,
- con respecto a la seguridad, se reporta menor frecuencia de EA serios, como la falla del ventrículo

derecho, con el uso del macitentan con o sin combinación con el sildenafil, comparado con el placebo con o sin sildenafil, vi) usando los mismos resultados del ECA SERAPHIN, las ETS del MINSAL, el SMC y la CATDH recomiendan el uso del macitentan, vii) lo mismo sucede con la GPC de la SEC-SER que utiliza como cuerpo de evidencia el ECA SERAPHIN para recomendar el uso del macitentan combinado con el sildenafil como tratamiento de primera línea para la HAP en pacientes con HAP de clase funcional II o III con antecedente de fracaso terapéutico al sildenafil en monoterapia, viii) es plausible considerar que con el uso del macitentan combinado con el sildenafil, que atiende dos vías de progresión y desarrollo de la HAP, se obtenga más beneficios clínicos comparado con un régimen terapéutico que atiende solo una vía, con el que previamente se ha fracasado y que representa un escenario de vacío terapéutico.

## VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso del tratamiento combinado con macitentan y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II a III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentan, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de 1 año a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barst, R. J., Oudiz, R. J., Beardsworth, A., Brundage, B. H., Simonneau, G., Ghofrani, H. A., Sundin, D. P., & Gali, N. (2011). Tadalafil monotherapy and as add-on to background bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 30(6), 632–643. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2010.11.009>
- CADTH. (2015). Macitentan (Opsumit): For Long-Term Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*.
- Chan, S. Y., & Loscalzo, J. (2008). Pathogenic Mechanisms of Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 44(1), 14. <https://doi.org/10.1016/J.YJMCC.2007.09.006>
- DIGEMID. (2019). *Ficha técnica de Opsumit* ®. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichas-tecnicas>.
- European Medicines Agency. (2010). *Clinical investigation of medicinal products for the*

*treatment of pulmonary arterial hypertension* | European Medicines Agency. 2010.  
<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinal-products-treatment-pulmonary-arterial-hypertension>

Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Noordegraaf, A. V., Beghetti, M., Ghofrani, A., Sanchez, M. A. G., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., ... Hoeper, M. (2015). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 46(4), 903–975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>

Hoeper, M. M., Kramer, T., Pan, Z., Eichstaedt, C. A., Spiesshoefer, J., Benjamin, N., Olsson, K. M., Meyer, K., Vizza, C. D., Vonk-Noordegraaf, A., Distler, O., Opitz, C., Gibbs, J. S. R., Delcroix, M., Ghofrani, H. A., Huscher, D., Pittrow, D., Rosenkranz, S., & Grünig, E. (2017). Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *European Respiratory Journal*, 50(2), 1700740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>

Hoeper, M. M., McLaughlin, V. V., Barberá, J. A., Frost, A. E., Ghofrani, H. A., Peacock, A. J., Simonneau, G., Rosenkranz, S., Oudiz, R. J., White, R. J., Miller, K. L., Langley, J., Harris, J. H. N., Blair, C., Rubin, L. J., & Vachiery, J. L. (2016). Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomised, controlled AMBITION study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 4(11), 894–901. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30307-1)

Humbert, M., Coghlan, J. G., Ghofrani, H. A., Grimminger, F., He, J. G., Riemekasten, G., Vizza, C. D., Boeckenhoff, A., Meier, C., De Oliveira Pena, J., & Denton, C. P. (2017). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(2), 422–426. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2015-209087>

Humbert, M., Morrell, N. W., Archer, S. L., Stenmark, K. R., MacLean, M. R., Lang, I. M., Christman, B. W., Weir, E. K., Eickelberg, O., Voelkel, N. F., & Rabinovitch, M. (2004). Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(12 Suppl S), S13–S24. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2004.02.029>

Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., Bertocchi, M., Habib, G., Gressin, V., Yaici, A., Weitzenblum, E., Cordier, J. F., Chabot, F., Dromer, C., Pison, C., Reynaud-Gaubert, M., Haloun, A., Laurent, M., Hachulla, E., & Simonneau, G. (2006). Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173(9), 1023–1030. <https://doi.org/10.1164/RCCM.200510-1668OC>

Kubo, S. H., Schulman, S., Starling, R. C., Jessup, M., Wentworth, D., & Burkhoff, D. (2004). Development and validation of a patient questionnaire to determine New York heart association classification. *Journal of Cardiac Failure*, 10(3), 228–235. <https://doi.org/10.1016/J.CARDFAIL.2003.10.005>

Levine, D. J. (2021). Pulmonary arterial hypertension: Updates in epidemiology and evaluation of patients. *American Journal of Managed Care*, 27(3), S35–S41. <https://doi.org/10.37765/AJMC.2021.88609>

MINSAL. (2018). Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible.



Hipertensión Arterial Pulmonar. *Ministerio de Salud, 2.*

- Nickel, N. P., Galura, G. M., Zuckerman, M. J., Hakim, M. N., Alkhateeb, H., Mukherjee, D., Austin, E. D., & Heresi, G. D. (2021). Liver abnormalities in pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Circulation*, 11(4), 1–12. <https://doi.org/10.1177/20458940211054304>
- Pan, J., Lei, L., & Zhao, C. (2018). Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 36(6), 1095–1102.
- Pulido, T., Adzerikho, I., Channick, R. N., Delcroix, M., Galiè, N., Ghofrani, H.-A., Jansa, P., Jing, Z.-C., Le Brun, F.-O., Mehta, S., Mittelholzer, C. M., Perchenet, L., Sastry, B. K. S., Sitbon, O., Souza, R., Torbicki, A., Zeng, X., Rubin, L. J., & Simonneau, G. (2013). Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 369(9), 809–818. [https://doi.org/10.1056/NEJMOA1213917/SUPPL\\_FILE/NEJMOA1213917\\_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA1213917/SUPPL_FILE/NEJMOA1213917_DISCLOSURES.PDF)
- Sitbon, O., & Morrell, N. W. (2012). Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. *European Respiratory Review*, 21(126), 321–327. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004812>
- SMC. (2014). macitentan, 10mg film-coated tablets (Opsumit®). *Scottishmedicines*.
- Swetz, K. M., Shanafelt, T. D., Drozdowicz, L. B., Sloan, J. A., Novotny, P. J., Durst, L. A., Frantz, R. P., & McGoon, M. D. (2012). Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from a cross-sectional patient survey. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 31(10), 1102–1108. <https://doi.org/10.1016/J.HEALUN.2012.08.010>
- Vachiéry, J. L., Yerly, P., & Huez, S. (2012). How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 21(123), 40–47. <https://doi.org/10.1183/09059180.00009011>
- Wang, R. C., Jiang, F. M., Zheng, Q. L., Li, C. T., Peng, X. Y., He, C. Y., Luo, J., & Liang, Z. A. (2014). Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: A systematic review. *Respiratory Medicine*, 108(3), 531–537. <https://doi.org/10.1016/J.RMED.2014.01.003>



## VIII. ANEXO

### ANEXO N° 1. Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el macitentán, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos por el médico tratante<sup>(i)</sup> al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II o III, con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán.
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Grupo etario</b>	Paciente mayor de 18 años
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento <sup>(ii)</sup></b>	El médico tratante (i) debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar definido, confirmado por cateterismo cardíaco derecho, con clase funcional estable de II o III.</li> <li>• Fracaso a la terapia con sildenafil, definido como no alcanzar o mantenerse estable en la clase funcional II.</li> <li>• Sustento de contraindicación de uso del bosentán según ficha técnica aprobada por DIGEMID.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento <sup>(iii)</sup> y al seguimiento con el Anexo N° 07</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad por todas las causas.</li> <li>• Clase funcional</li> <li>• Hospitalizaciones</li> <li>• Enzimas hepáticas</li> <li>• Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia<sup>(iii)</sup>, de corresponder.</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intolerancia o sospecha de reacción adversa seria al producto.</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.
- El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" ([http://www.essalud.gob.pe/hetsi/pdfs/farmacoyteco/RS\\_002-1ETS1-2019.pdf](http://www.essalud.gob.pe/hetsi/pdfs/farmacoyteco/RS_002-1ETS1-2019.pdf)).

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 6 de abril de 2022	Resultado
Estrategia #1	(Pulmonary Arterial Hypertension[Mesh] OR Pulmonary Hypertension*[tiab] OR Pulmonary Arterial[tiab]) AND (Macitentan[Supplementary Concept] OR Macitentan[tiab] OR Actelion*[tiab] OR Opsumit[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Clinical Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	63

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 6 de abril de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] explode all trees	37
	#2 (Pulmonary NEAR/3 Hypertension*):ti,ab,kw	4062
	#3 (Pulmonary NEAR/3 Arterial):ti,ab,kw	2613
	#4 #1 OR #2 OR #3	4881
	#5 Macitentan:ti,ab,kw	188
	#6 Actelion*:ti,ab,kw	49
	#7 Opsumit:ti,ab,kw	19
	#8 #5 OR #6 OR #7	233
	#9 #4 AND #8	163

**Tabla 3. Búsqueda en Web of Science**

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 6 de abril de 2022	Resultado
Estrategia #1	(TS=Pulmonary Arterial Hypertension OR TI=(Pulmonary NEAR/3 Hypertension*) OR AB=(Pulmonary NEAR/3 Hypertension*) OR TI=(Pulmonary NEAR/3 Arterial) OR AB=(Pulmonary NEAR/3 Arterial)) AND (TS=Macitentan OR TI=Macitentan OR AB=Macitentan OR TI=Actelion* OR AB=Actelion* OR TI=Opsumit OR AB=Opsumit) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB=Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=Guide Line* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	92

**Tabla 4. Búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 6 de abril de 2022	Resultado
Estrategia #1	(MH Pulmonary Arterial Hypertension OR ((Pulmonar\$) AND (Hypertension\$ OR Hipertens\$) AND (Arterial))) AND (Macitentan OR Actelion\$ OR Opsumit) [Words]	4

