



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 041-DETS-IETSI-2022

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON BOSENTAN Y SILDENAFILO EN PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR DE CLASE FUNCIONAL II, III O IV CON FRACASO AL SILDENAFILO EN MONOTERAPIA



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



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

Octubre, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Alejandro Hector 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

- Rafael Simeón Márquez Llanos - médico cardiólogo pediatra, Instituto Nacional Cardiovascular “Carlos Alberto Peschiera Carrillo” – INCOR - 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 bosentan y sildenafil en pacientes menores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 041-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° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen preliminar que evalúa la eficacia y seguridad del tratamiento con bosentan y sildenafil en pacientes menores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia. Así, el Dr. Rafael Simeón Márquez Llanos, médico cardiólogo pediatra, del Servicio de Cardiología Pediátrica del Instituto Nacional Cardiovascular "Carlos Alberto Peschiera Carrillo" – INCOR de EsSalud, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico bosentán no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.



Con el objetivo de realizar precisiones con respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista solicitante Dr. Rafael Simeón Márquez Llanos, además de los representantes del equipo técnico de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista



P	Pacientes menores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II, III o IV ^(a) , con fracaso ^(b) al sildenafil en monoterapia
I	Bosentan más sildenafil
C	Mejor terapia de soporte ^(c)
O	<ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global- Clase funcional ^(a)- Calidad de vida- Eventos adversos

^{a)} Clasificación de la Organización Mundial de la Salud.

^{b)} Empeoramiento de una clase funcional o mantenimiento en la clase funcional IV.

^{c)} Sildenafil en monoterapia.

II. ASPECTOS GENERALES

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un trastorno cardiopulmonar crónico causado por la proliferación celular y fibrosis de las arterias pulmonares (Rosenzweig et al., 2019). Aunque la HAP tiene muy baja incidencia en población pediátrica, siendo de 64 por cada millón de personas, el riesgo de mortalidad de estos pacientes es 3.1 veces mayor al riesgo de muerte de la población pediátrica en general (Balkin et al., 2018a). Asimismo, la supervivencia de los pacientes pediátricos con HAP se reduce progresivamente con el pasar de los años desde el diagnóstico; siendo del 96 % al primer año, del 89 % al tercer año, del 81 % al quinto año y del 79 % al séptimo año (Zijlstra et al., 2014).

La población pediátrica con HAP se puede clasificar en cuatro clases funcionales (I, II, III, IV) (Balkin et al., 2016). Cada clase funcional toma en consideración la edad, la gravedad de los síntomas, las limitaciones en la actividad física y las anomalías del desarrollo y del crecimiento del paciente pediátrico (Balkin et al., 2016). De estas clases funcionales, las más prevalentes en la población pediátrica son la II (45 %), la III (33 %) y la IV (16 %) (Zijlstra et al., 2014). A mayor es la clase funcional, peor es el pronóstico con respecto a la morbilidad y mortalidad. En ese sentido, por estudios observacionales retrospectivos, se reconoce que los pacientes pediátricos con HAP y mayor clase funcional (III o IV) tienen 3.25 veces mayor hazard de muerte, 4.15 veces mayor riesgo de desarrollo de falla del ventrículo derecho y, aproximadamente, 11 días más en la mediana de estancia hospitalaria (en la última hospitalización), comparado con los pacientes con menor clase funcional (I o II) (Balkin et al., 2018b; Zijlstra et al., 2014).

Para el tratamiento de los pacientes con HAP, se utilizan medicamentos que, por sus mecanismos de acción, se dirigen a las vías claves involucradas en el desarrollo y la progresión de la HAP. Estas vías son: la vía de la endotelina 1, la vía del óxido nítrico y la vía de la prostaciclina (Sitbon & Morrell, 2012). El tratamiento para la HAP más usado en niños y adolescentes es el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, que actúa mediante la vía del óxido nítrico (Sitbon & Morrell, 2012). Sin embargo, se ha reportado que luego de 12 semanas de tratamiento con el sildenafil en monoterapia, hasta un 7 % de los pacientes empeoran al menos una clase funcional (Vizza et al., 2017). En caso de que un paciente con HAP fracase al sildenafil en monoterapia, se suele adicionar un medicamento dirigido a las otras vías de desarrollo y progresión de la HAP, como lo son la vía de la endotelina 1 y/o la vía de la prostaciclina (Sitbon & Morrell, 2012; Sitbon & Simonneau, 2011).

En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos (menores de 18 años) con HAP de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia tienen como única opción terapéutica continuar con el uso del sildenafil en monoterapia, a pesar del antecedente de fracaso terapéutico (EsSalud, 2022). En ese sentido, los especialistas de EsSalud sugieren que añadir el bosentan (un antagonista del receptor de la

endotelina) al tratamiento con el sildenafil disminuiría la morbimortalidad, la tasa de hospitalizaciones y la progresión de la enfermedad en esta población.

En el Perú, el bosentan cuenta con registro sanitario vigente, otorgado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), descrito en la Tabla 2 (DIGEMID, 2019). Cabe indicar que, el bosentan no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (MINSa, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2022).

Tabla 2. Registro sanitario del bosentan en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario	Costo mensual (b)
Bosentan 125 mg ^(a)	EE06715 12/12/2023	Titan Laboratories PVT. LTD.	Tableta de 125 mg.	S/ 15.30	S/ 918 ^(c)

(a) Para el tratamiento de la población pediátrica con HAP, la dosis de bosentan recomendada y mencionada en la ficha técnica de DIGEMID es de 2 mg x kg usado dos veces al día (DIGEMID, 2020).

(b) El precio mensual fue calculado para un paciente de 62.5 kilos que es el peso del paciente descrito en la Nota N° 752-INCOR-EsSalud-2021 que motivó la evaluación del presente dictamen.

(c) Fuente: Sistema Informático SAP - EsSalud, 2022 (Sistema SAP - EsSalud 2022). Fecha de acceso: 29 de agosto de 2022.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de la terapia combinada del bosentan con sildenafil en pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV, y con fracaso al sildenafil en monoterapia.

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 bosentan con sildenafil en pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia. 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 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, para identificar EC en curso o cuyos resultados aún no han sido publicados.



Inicialmente, la búsqueda bibliográfica se centró en GPC que brinden recomendaciones terapéuticas para la población objetivo del dictamen (pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia), ETS que brinden recomendaciones, toma de decisión, conclusión o análisis crítico del uso del bosentan más sildenafil para la población de interés del dictamen, y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que respondan a la pregunta PICO del dictamen.

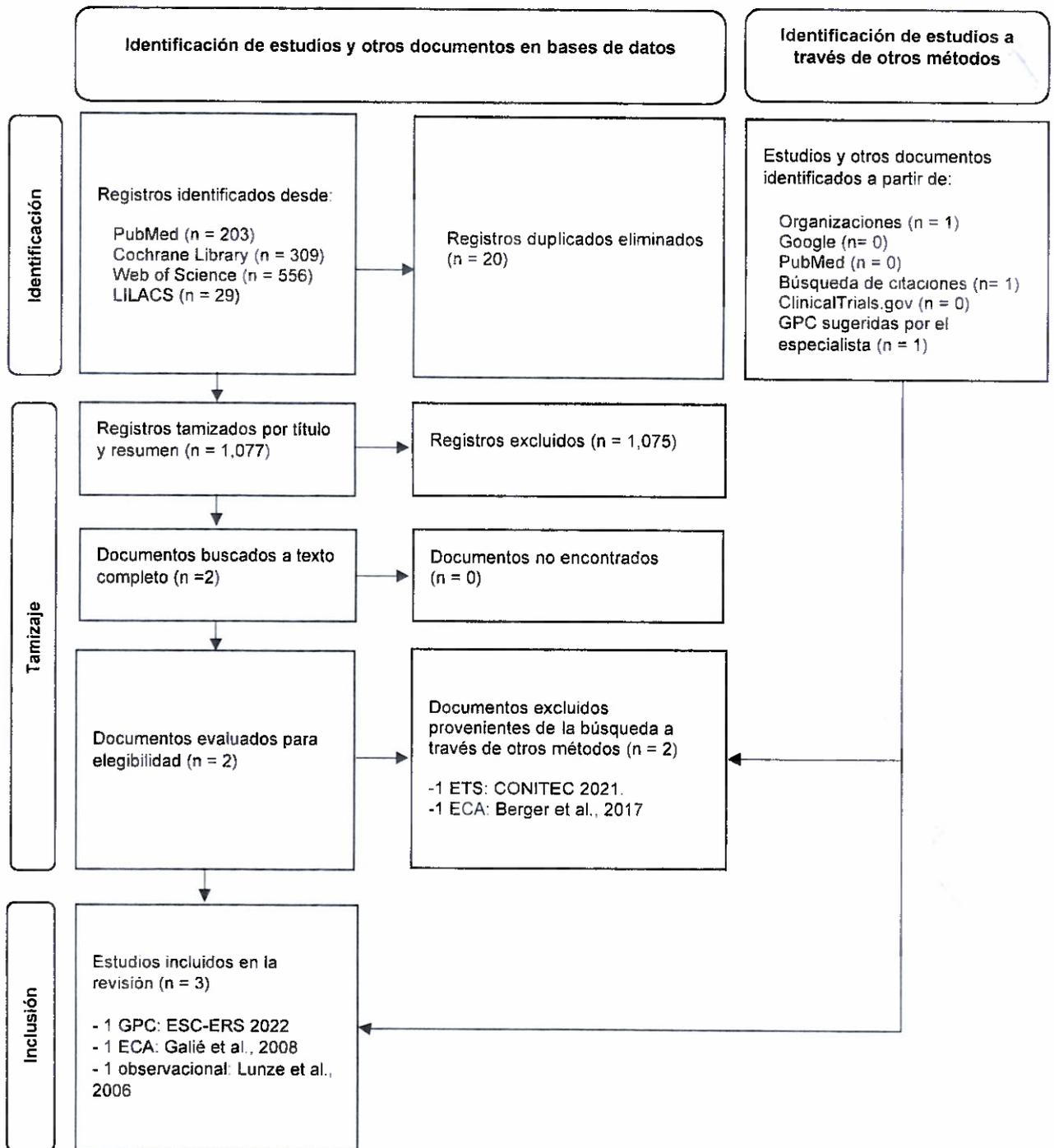
Dado que no se encontró alguna GPC que cumpla con el criterio de inclusión inicial, se amplió la búsqueda para incluir GPC que hayan realizado recomendaciones de tratamiento de segunda línea para pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV, independientemente de lo que usaron en la primera línea. Tampoco se encontró alguna ETS que cumpla con su criterio de inclusión inicial, por lo que se amplió la búsqueda para incluir ETS que brinden alguna recomendación, toma de decisión, conclusión o análisis crítico del uso del bosentan más sildenafil en pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV que se encuentran en su segunda línea terapéutica, independientemente de lo que usaron en primera línea. Asimismo, tampoco se encontró alguna RS o ECA fase III que respondan a la pregunta PICO, por lo que se amplió la búsqueda para incluir ECA o estudios observacionales (con o sin grupo control) que hayan evaluado a pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV que en su segunda línea terapéutica estén usando bosentan más sildenafil y, si el estudio tiene grupo control, que hayan incluido a pacientes que usen sildenafil en monoterapia.



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 y los resultados obtenidos se presentan a detalle en las Tablas A, B, C y D del Material suplementario. La selección de los documentos está descrita en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma 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*; CONITEC: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde*. Flujograma 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 que fue elaborada de manera colaborativa entre la European Society of Cardiology y la European Respiratory Society (ESC-ERS), la que tuvo como objetivo proporcionar recomendaciones de tratamiento para los pacientes pediátricos con HAP (Humbert et al., 2022). Además, se incluyó el ECA de Galiè (2008) que reportó resultados clínicos en un grupo de pacientes con HAP donde algunos participantes eran menores de 18 años con clase funcional II y que en su segunda línea terapéutica usaron el bosentan más sildenafil. Dado que este ECA solo incluyó a pacientes con clase funcional II, se incluyó el estudio observacional de Lunze (2006) que reportó los resultados terapéuticos tras el uso del bosentan y el sildenafil, en pacientes pediátricos con HAP de clase funcional II o III.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Las recomendaciones de la GPC de la ESC-ERS (Humbert et al., 2022) para el tratamiento de pacientes pediátricos con HAP toman como referencia las recomendaciones para la población adulta. Así, para la población pediátrica con HAP, la guía recomienda aplicar una estrategia terapéutica basada en la estratificación del riesgo y la respuesta al tratamiento; extrapolada de la población adulta pero adaptada a la edad (clase de recomendación I y nivel de la evidencia C). Al respecto, la guía señala que esto se debe a la ausencia de ECA en población pediátrica con HAP; por lo tanto, los algoritmos de tratamiento son extrapolados de aquellos para los adultos y son mejorados con información proveniente de estudios observacionales realizados en población pediátrica con HAP. Además, es importante señalar que la guía no precisa cuáles son las adaptaciones que deben hacerse para la población pediátrica. Esto conduce a que la evaluación sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos para la población pediátrica deba ser minuciosa.



Otras recomendaciones relevantes para el presente dictamen son: el monitoreo de la respuesta al tratamiento mediante una evaluación serial de desenlaces clínicos, evaluación ecocardiográfica, marcadores bioquímicos y pruebas de tolerancia al ejercicio (clase de recomendación I2 y nivel de evidencia C3), y que el logro y mantenimiento de un perfil de riesgo bajo debe ser considerado como una respuesta adecuada al tratamiento (clase de recomendación IIa y nivel de evidencia C3). Todas estas recomendaciones se condicen con el manejo terapéutico en la población adulta.

Respecto al algoritmo de tratamiento, la guía solo presenta el algoritmo para la población adulta (sin especificar las diferencias para la población pediátrica). No obstante, este algoritmo es similar a uno elaborado específicamente para la población pediátrica y que fue citado por la guía (Rosenzweig et al., 2019b). Este algoritmo de tratamiento específico para la población pediátrica proviene de un consenso de expertos que se basó en la discusión y recomendaciones brindadas por el grupo de trabajo de pediatría del sexto simposio mundial de hipertensión pulmonar celebrado en el 2018. En ambos



algoritmos, la decisión terapéutica depende de la clasificación de riesgo. A pesar que los instrumentos para la clasificación de riesgo son distintos, ambos coinciden en incluir la clase funcional como un criterio de evaluación del riesgo. Así, en los pacientes de riesgo bajo (ie. clase funcional I y II), ambos algoritmos recomiendan el uso de un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (eg. sildenafil) y/o un antagonista del receptor de la endotelina (eg. bosentan). Por otro lado, para los pacientes con riesgo intermedio-alto o alto (ie. clase funcional III y IV), los algoritmos señalan el uso de análogos de la prostaciclina y/o trasplante de pulmón. Adicionalmente, el documento de consenso también coloca como alternativas la septostomía atrial y el shunt de Potts.

Sobre el tratamiento farmacológico de los pacientes con riesgo intermedio-alto y alto, es importante señalar que ninguno de los inhibidores de la prostaciclina mencionados en ambos algoritmos (ie. epoprostenol y treprostinil) tiene autorización de la FDA o la EMA para el tratamiento de pacientes pediátricos; debido a que su eficacia y seguridad no ha sido probada en la población pediátrica. En consecuencia, estos medicamentos no serían alternativas viables para la población objetivo del presente dictamen. Finalmente, sobre la evidencia relacionada la eficacia y seguridad del bosentan en el tratamiento de la población pediátrica, la guía de la ESC/ERS solo menciona tres estudios de farmacocinética y un estudio de seguridad; mientras que el documento de consenso no señala la evidencia utilizada. Todo lo expuesto, limita la capacidad de la GPC para orientar las decisiones terapéuticas para los pacientes pediátricos con HAP.



El ECA EARLY (Galié et al., 2008) es un estudio aleatorizado, doble ciego, y de grupos paralelos realizado en 52 centros de 21 países, que evaluó el efecto del uso del bosentan (n = 93) versus el placebo (n = 92) en pacientes con HAP con clase funcional II. Los pacientes participantes tenían 12 años o más, aunque se desconoce qué porcentaje pertenecía a la población pediátrica (menores de 18 años). Adicionalmente, los autores no describen en qué línea terapéutica se encontraban los pacientes; por lo que se desconoce el porcentaje de pacientes con antecedente de falla al tratamiento con sildenafil. Finalmente, el estudio menciona que se permitió que los pacientes continuaran recibiendo su tratamiento habitual para la HAP; por lo que el 15 % (14 de 93 pacientes) del grupo que usó bosentan, y el 16 % (15 de 92 pacientes) del grupo que usó placebo recibieron, adicionalmente, sildenafil. Sin embargo, se desconoce si estos pacientes recibían otros medicamentos adicionales para el control de la HAP (eg. anticoagulantes orales o bloqueadores de canales de calcio). Lo anteriormente expuesto sugiere que a población objetivo del presente dictamen estaría subrepresentada en el estudio; por lo tanto, la generalización de los resultados de este estudio debería tomarse con precaución.



Existe incertidumbre sobre los resultados de eficacia y seguridad reportados en el ECA de Galié. Luego de una mediana de seguimiento de 19.5 meses, solo se reportó una muerte en cada grupo. La muerte en el grupo bosentan se produjo en el día 101 de tratamiento y la muerte identificada en el grupo placebo sucedió en el día 31 de

tratamiento. Los autores no detallan la edad de los pacientes fallecidos, por lo que existe incertidumbre si se trataron de pacientes pediátricos. Sobre la calidad de vida (medida con la escala SF-36 a los 6 meses de seguimiento), la proporción de pacientes que sintió que su calidad de vida mejoró fue mayor en el grupo bosentan que en el grupo placebo (57 % [43 de 78] vs. 38 % [31 de 81], valor de $p = 0.0244$). Al respecto, es importante mencionar que los autores no dan una definición de mejoría en la calidad de vida. Por lo tanto, existe incertidumbre si el resultado de calidad de vida es apoyado por algún estudio de validación de puntos de corte que definan la mejora clínicamente relevante para el paciente.



Sobre la seguridad, no se observó diferencia estadística en la incidencia de al menos un evento adverso: 70 % en el grupo bosentan, comparado con el 65 % en el grupo que recibió placebo (riesgo relativo = 1.07; IC del 95 % = 0.87 a 1.31, valor de $p = 0.498$). Tampoco hubo diferencia en la incidencia de eventos adversos serios reportándose un caso para cada grupo (un episodio de síncope en el grupo bosentan y uno de insuficiencia ventricular derecha en el grupo de placebo). Aunque el perfil de seguridad parece ser favorable para el uso de bosentan, cabe resaltar que, debido a la subrepresentación de los pacientes pediátricos con falla al tratamiento con sildenafil, existe incertidumbre si estos resultados podrían ser aplicables a la población objetivo del presente dictamen.



El estudio observacional incluido (Lunze et al., 2006) es un estudio de cohorte prospectivo de un solo brazo. Este estudio evaluó los resultados terapéuticos tras el tratamiento combinado con sildenafil más bosentan en 11 pacientes con HAP de clase funcional II o III. La mediana de edad fue de 12.9 años (8 pacientes eran menores de 18 años). Además de la combinación sildenafil más bosentan, los pacientes podían recibir otros tratamientos. Se desconoce el número de pacientes con antecedente de falla al tratamiento con sildenafil en monoterapia. Respecto a la eficacia, luego de una mediana de tratamiento de 1 año, falleció un paciente (9 %) por muerte súbita, pero los autores no dan mayor detalle sobre la causa de la muerte. Sobre los cambios en la clase funcional, en la evaluación inicial, aproximadamente, el 80 % de los participantes tenían clase funcional III y el resto tenían clase funcional II. En la evaluación final, aproximadamente, el 20 % de los pacientes tuvo clase funcional III, el 25 % tuvo clase funcional II y el 55 % tuvo clase funcional I. Respecto a la seguridad, los autores mencionaron que no se observaron eventos adversos mayores (major side effects); pero no dan información sobre otros eventos adversos.



Las limitaciones del estudio observacional de Lunze et al. afectan la validez de los resultados. Aunque los resultados sugieren que la combinación sildenafil más bosentan mejora la clase funcional y tiene un perfil de seguridad favorable (una muerte y ningún evento adverso mayor), la falta de un grupo control impide establecer una relación causal entre el uso de la terapia combinada sildenafil más bosentan y los resultados reportados. Además, el pequeño tamaño de muestra y la ausencia de

información sobre el número de pacientes con antecedente de falla al tratamiento con sildenafil en monoterapia (característica relevante de la población objetivo del dictamen) limita la capacidad de generalización de los resultados. Por ello, tampoco es posible asegurar que los beneficios observados en la muestra estudiada sean los mismos que esperaríamos encontrarse en la población objetivo del dictamen.



Debido a la escasa evidencia disponible, se revisaron los estudios pivotaes del bosentan que incluyeron a la población pediátrica. En la ficha técnica del bosentan 125 mg, aprobado por DIGEMID (DIGEMID, 2019), se observan cuatro estudios pivotaes: dos ECA, denominados BREATHE-1 (Lewis et al., 2002) y FUTURE-3 (Berger et al., 2017), y dos estudios observacionales sin grupo de comparación, denominados BREATHE-3 (Barst et al., 2003) y FUTURE-1 (Beghetti et al., 2009). El ECA BREATHE-1 comparó dos dosis de bosentan versus el uso de placebo en 213 pacientes (rango de edad: 12 – 80 años) con HAP severa (clase funcional III o IV) a pesar del tratamiento. Luego de 16 semanas de tratamiento, el 42 % de los pacientes tratados con bosentan (con ambas dosis) y el 30 % de los tratados con placebo mejoraron su clase funcional, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (diferencia: 12 %, IC 95 %: - 3 % a 25 %).



Respecto a los estudios observacionales BREATHE-3 y FUTURE-1, estos fueron estudios farmacocinéticos realizados en pacientes pediátricos (menores de 15 años) con HAP (clase funcional II o III); por lo que los resultados de eficacia fueron exploratorios. Así, ambos estudios reportaron que los pacientes en clase funcional III tenían mayor incidencia de mejora en su clase funcional (3/4 en el BREATHE-3 y 3/12 en el FUTURE-1) que los pacientes con clase funcional II (2/15 en el BREATHE-3 y 0/23 en el FUTURE-1). Al respecto es importante mencionar que ninguno de los tres estudios descritos (BREATHE-1, BREATHE-3 y FUTURE-1) incluyó pacientes con antecedente de uso de sildenafil (posiblemente, debido a que la primera autorización de sildenafil para el tratamiento de la HAP ocurrió en el año 2005).



El ECA FUTURE-3, publicado en el 2017, es un estudio farmacocinético que comparó dos dosis de bosentan (2 mg/kg b.i.d. versus 2 mg/kg t.i.d.) en población pediátrica (menores de 12 años) con HAP y clase funcional I-III. No se reportaron resultados de eficacia. Luego de 24 semanas de tratamiento y una semana de seguimiento adicional para eventos adversos, 10/64 (16 %) pacientes reportaron eventos adversos serios y 3/64 (5 %) pacientes descontinuaron el tratamiento; no observándose diferencias entre las dosis. Debe resaltarse que solo en este ECA hubo pacientes tratados con bosentan más un inhibidor de la fosfodiesterasa-5; pero, se desconoce si este último fue sildenafil u otro medicamento.

Los estudios pivotaes también proporcionan información limitada para los fines del presente dictamen. Solo el ECA FUTURE-3 incluyó a pacientes pediátricos tratados con bosentan más un inhibidor de la fosfodiesterasa-5. No obstante, al no tener certeza que

el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 fue el sildenafil, al no evaluarse la eficacia comparativa con otro tratamiento o placebo, y que sólo se reportaron desenlaces de seguridad; no es posible formular conclusiones sobre la eficacia o seguridad comparativa de la combinación bosentan más sildenafil. A pesar de ello, los resultados de estos estudios pivotaes sugieren que el tratamiento con bosentan sí tendría un efecto sobre la mejora en la clase funcional (aunque la mayoría de la evidencia proviene de la población con clase funcional III). En este punto, es importante resaltar que las limitaciones de los cuatro estudios pivotaes, las cuales son similares a los estudios incluidos en el cuerpo de evidencia del presente dictamen (falta de grupo control, pequeño tamaño de muestra y poca capacidad de generalización de los resultados a la población pediátrica), también impiden establecer que exista una relación causal entre los resultados observados y el uso de bosentan en la población pediátrica. Por lo tanto, estos resultados exploratorios deben tomarse con cautela, y ser consideradas como hipótesis hasta que puedan confirmarse con ECA bien diseñados.

Aunque no se identificaron ECA que respondan directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, es plausible considerar que la combinación bosentan más sildenafil sí ofrecería beneficio a la población objetivo del presente dictamen (pacientes con HAP y falla al sildenafil en monoterapia). En este escenario de falla al sildenafil en monoterapia, es biológicamente plausible que la aplicación de una terapia combinada que involucra dos mecanismos de acción (ie. un antagonista del receptor de la endotelina 1, como el bosentan y un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, como el sildenafil) ayudaría a reducir la progresión de la HAP (Humbert et al., 2022; Sitbon & Morrell, 2012). Esto se condice con el resultado de un estudio de cohorte retrospectivo (n = 275) que reportó que, en pacientes pediátricos con HAP, el uso de cualquier terapia combinada dual estaría asociado a un menor hazard de muerte, comparado con utilizar cualquier medicamento en monoterapia (hazard ratio = 0.156, IC del 95 % = 0.057-0.422; valor de p < 0.001) (Zijlstra et al., 2014). Esto cobra mayor importancia si se tiene en cuenta que los pacientes pediátricos con HAP con clase funcional III o IV tienen 3.25 veces mayor hazard de muerte, 4.15 veces mayor riesgo de desarrollo de falla del ventrículo derecho y 11 días más de estancia hospitalaria, comparado con los pacientes con clase funcional I o II (Balkin et al., 2018b; Zijlstra et al., 2014).

En un escenario de vacío terapéutico y riesgo de morbimortalidad, como el que se encuentra la población objetivo del presente dictamen, la terapia con la combinación bosentan más sildenafil sería una alternativa potencialmente viable; sin embargo, la eficacia del tratamiento debe conllevar un seguimiento cercano. La terapia de soporte que se le puede brindar a los pacientes pediátricos con HAP de clase funcional de II, III o IV en EsSalud es la continuación de uso del sildenafil en monoterapia; a pesar de tener antecedente de fracaso a este esquema terapéutico (vacío terapéutico). Al tratarse de una enfermedad crónica y con avance progresivo de enfermedad, estos pacientes tienen mayor riesgo de deterioro de la clase funcional, pudiendo llegar o mantenerse en la clase IV que los expone a mayor morbimortalidad que previamente se ha mencionado

(Guillevin et al., 2013). En ese sentido, la población pediátrica con las características de interés del presente dictamen y que se atiende en EsSalud se encuentra en una situación de alta vulnerabilidad.



De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos para la toma de decisión: i) la HAP es una enfermedad rara que no tiene cura, por lo que se espera que durante su manejo terapéutico se evite el deterioro de la clase funcional, ii) en EsSalud, los pacientes menores de 18 años con HAP de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia se encuentran en un escenario de vacío terapéutico, lo que aumenta su riesgo de morbilidad, iii) no se dispone de ECA que respondan directamente a la PICO del presente dictamen, y la mejor evidencia disponible (un ECA, un estudio observacional y una GPC), presenta limitaciones que afectan su aplicabilidad en el presente dictamen, iv) los resultados del ECA de Galiè et al., 2008 y del estudio observacional de Lunze et al., 2006 sugieren que el uso combinado de bosentan más sildenafil podrían estar asociado a una mejora de la clase funcional en pacientes pediátricos con HAP; sin embargo, las limitaciones afectan la validez de estos resultados, v) la GPC de la ESC-ERS da una recomendación terapéutica basada principalmente en estudio realizados en población adulta, por lo que no se tiene seguridad de que estas recomendaciones terapéuticas tengan resultados similares en la población pediátrica, vi) la población objetivo del dictamen está en un escenario de vacío terapéutico y riesgo de progresión de la morbilidad (por el empeoramiento de la clase funcional); por lo que el uso de terapias combinadas con medicamentos con diferente mecanismo de acción (ie. sildenafil más bosentan) podría atender las necesidades de esta población.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso del tratamiento combinado con bosentan y sildenafil en pacientes menores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafil en monoterapia, 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. REREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Balkin, E. M., Olson, E. D., Robertson, L., Adatia, I., Fineman, J. R., & Keller, R. L. (2016). Change in Pediatric Functional Classification During Treatment and Morbidity and Mortality in Children with Pulmonary Hypertension. *Pediatric Cardiology*, 37(4), 756. <https://doi.org/10.1007/S00246-016-1347-1>
- Balkin, E. M., Steurer, M. A., Delagnes, E. A., Zinter, M. S., Rajagopal, S., Keller, R. L., & Fineman, J. R. (2018a). Multicenter mortality and morbidity associated with pulmonary hypertension in the pediatric intensive care unit. *Pulmonary Circulation*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1177/2045893217745785>
- Balkin, E. M., Steurer, M. A., Delagnes, E. A., Zinter, M. S., Rajagopal, S., Keller, R. L., & Fineman, J. R. (2018b). Multicenter mortality and morbidity associated with pulmonary hypertension in the pediatric intensive care unit. *Pulmonary Circulation*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1177/2045893217745785>
- Barst, R. J., Ivy, D., Dingemans, J., Widlitz, A., Schmitt, K., Doran, A., Bingaman, D., Nguyen, N., Gaitonde, M., & van Giersbergen, P. L. M. (2003). Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 73(4), 372–382. [https://doi.org/10.1016/S0009-9236\(03\)00005-5](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(03)00005-5)
- 
- Beghetti, M., Haworth, S. G., Bonnet, D., Barst, R. J., Acar, P., Fraisse, A., Ivy, D. D., Jais, X., Schulze-Neick, I., Galiè, N., Morganti, A., Dingemans, J., Kusic-Pajic, A., & Berger, R. M. F. (2009). Pharmacokinetic and clinical profile of a novel formulation of bosentan in children with pulmonary arterial hypertension: the FUTURE-1 study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 68(6), 948. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2009.03532.X>
- Berger, R. M. F., Gehin, M., Beghetti, M., Ivy, D., Kusic-Pajic, A., Cornelisse, P., Grill, S., & Bonnet, D. (2017). A bosentan pharmacokinetic study to investigate dosing regimens in paediatric patients with pulmonary arterial hypertension: FUTURE-3. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 83(8), 1734. <https://doi.org/10.1111/BCP.13267>
- 
- DIGEMID. (2019). Bosentan 125 mg. *Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas*.
- EsSalud. (2022, March). *Petitorio Farmacológico de ESSALUD Actualizado hasta Resolución N° 10-IETSI-ESSALUD-2022*. http://www.essalud.gob.pe/letsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html
- Ewis, L., Ubin, J. R., Adesch, A. B. B., Obyn, R., Arst, J. B., Azzareno, N., Aliè, G., Lack, A. M. B., Nne, A., Eogh, K., Omas, T., Ulido, P., Daani, A., Rost, F., Ébastien, S., Oux, R., Ichaël, M., Andzberg, L., Érald, G., & Imonneau, S. (2002). Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>, 346(12), 896–903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012212>
- Galiè, N., Rubin, L., Hoeper, M., Jansa, P., Al-Hiti, H., Meyer, G., Chiossi, E., Kusic-Pajic, A., & Simonneau, G. (2008). Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind,

randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 371(9630), 2093–2100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60919-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60919-8)

Guillevin, L., Armstrong, I., Aldrighetti, R., Howard, L. S., Ryfstenius, H., Fischer, A., Lombardi, S., Studer, S., & Ferrari, P. (2013). Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. *European Respiratory Review: An Official Journal of the European Respiratory Society*, 22(130), 535–542. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005713>



Humbert, M., Kovacs, G., Hoepfer, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... Abdullaev, T. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHAC237>

Lunze, K., Gilbert, N., Mebus, S., Miera, O., Fehske, W., Uhlemann, F., Mühler, E. G., Ewert, P., Lange, P. E., Berger, F., & Schulze-Neick, I. (2006). First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *European Journal of Clinical Investigation*, 36 Suppl 3(SUPPL. 3), 32–38. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2362.2006.01692.X>



MINSA. (2018). *Documento técnico: Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) para el Sector Salud*.

Rosenzweig, E. B., Abman, S. H., Adata, I., Beghetti, M., Bonnet, D., Haworth, S., Ivy, D. D., & Berger, R. M. F. (2019). Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *The European Respiratory Journal*, 53(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.01916-2018>



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>

Sitbon, O., & Simonneau, G. (2011). Optimal management of severe pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*, 20(122), 254–261. <https://doi.org/10.1183/09059180.00007011>

Vizza, C. D., Sastry, B. K. S., Safdar, Z., Harnisch, L., Gao, X., Zhang, M., Lamba, M., & Jing, Z. C. (2017). Efficacy of 1, 5, and 20 mg oral sildenafil in the treatment of adults with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind study with open-label extension. *BMC Pulmonary Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12890-017-0374-X>

Zijlstra, W. M. H., Douwes, J. M., Rosenzweig, E. B., Schokker, S., Krishnan, U., Roofthoof, M. T. R., Miller-Reed, K., Hillege, H. L., Ivy, D. D., & Berger, R. M. F. (2014). Survival Differences in Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension: Clues to a Better Understanding of Outcome and Optimal Treatment Strategies. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(20), 2159–2169. <https://doi.org/10.1016/J.JACC.2014.02.575>

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el bosentan debe cumplir con los siguientes criterios clínicos por el médico tratante⁽¹⁾ al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II, III o IV, con fracaso al sildenafil en monoterapia.
Grupo etario	Paciente menor de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento⁽²⁾	<p>El médico tratante⁽¹⁾ debe acreditar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar definido, confirmado por cateterismo cardíaco derecho, con clase funcional estable de II, III o IV. • Fracaso de la terapia con sildenafil definido como: empeoramiento de al menos una clase funcional, o mantenimiento de la clase funcional III o IV, o el paciente se mantiene en clase funcional II con otros factores de riesgo (ej. Historia familiar, resistencia vascular pulmonar, enfermedad vascular pulmonar), luego de 6 meses de terapia óptima.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento⁽²⁾ y al seguimiento con el Anexo N° 07	<ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad por todas las causas. • Clase funcional. • Resultado de la prueba de caminata de los 6 minutos, de corresponder. • Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta el deterioro de la clase funcional. • Número y duración de hospitalizaciones. • Enzimas hepáticas. • BNP/proBNP. • Ecocardiografía. • Notificación de sospecha efecto secundario o sospecha de reacción adversa registrado en el ESSI (pestaña de notificación de RAM*) y/o resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia del centro asistencial, de corresponder⁽³⁾.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. • Falta de eficacia. • Otros, según ficha técnica aprobada por DIGEMID.

¹El 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. *RAM: Reacción adversa a medicamentos.

²El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

³Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". *RAM: Reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA



Tabla A. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 21 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR Pulmonary Hypertens*[tiab]) AND (Bosentan[Mesh] OR Bosentan[tiab] OR Tracleer[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 Randomized Controlled 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]))	203

Tabla B. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 21 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Hypertension, Pulmonary] explode all trees	1296
	#2 (Pulmonary NEAR/3 Hypertens*): ti,ab,kw	4161
	#3 #1 OR #2	4167
	#4 MeSH descriptor: [Bosentan] explode all trees	194
	#5 Bosentan:ti,ab,kw	510
	#6 Tracleer:ti,ab,kw	50
	#7 #4 OR #5 OR #6	514
	#8 #3 AND #7	309



Tabla C. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Core Collection Fecha de búsqueda: 21 de julio de 2022	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Hypertension, Pulmonary OR TI=(Pulmonar* NEAR/3 Hypertens*) OR AB=(Pulmonar* NEAR/3 Hypertens*)) AND (TS=Bosentan OR TI=Bosentan OR AB= Bosentan OR TI=Tracleer OR AB= Tracleer) 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))	556



Tabla D. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 21 de julio de 2022		Resultado
Estrategia	#1	(MH Hypertension, Pulmonary OR ((Pulmonar\$) AND (Hypertens\$ OR Hipertens\$))) AND (MH Bosentan OR Bosentan OR Tracleer) [Words]	29

