



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 027-DETS-IETSI-2023**

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



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramírez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - 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 de treprostinil o selexipag adicionado a sildenafil más bosentán, en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar, clase funcional OMS III, con fracaso a sildenafil más bosentán. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.



RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de treprostiniil o selexipag 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) III, con fracaso a la administración conjunta de sildenafil más bosentán. Así, Oscar Nelson Aguirre Zurita, médico cardiólogo del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico treprostiniil no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Oscar Nelson Aguirre Zurita, médico especialista en cardiología y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

P	Paciente adulto con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, clase funcional OMS* III, con fracaso** en tratamiento con sildenafil y bosentán
I	Treprostiniil más sildenafil y bosentán Selexipag más sildenafil y bosentán
C	Sildenafil más Bosentán
O	Capacidad funcional Hospitalización Sobrevida global Eventos adversos Calidad de vida

*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 2022.

II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021). Brevemente, la HAP es una enfermedad compleja y progresiva caracterizada por un aumento de la presión en la arteria pulmonar. Los pacientes comúnmente experimentan dificultad para respirar, hinchazón de tobillos y piernas, mareos o desmayos. En promedio, los pacientes viven entre cinco y siete años después del diagnóstico. La enfermedad afecta más comúnmente a personas entre 20 y 40 años de edad, y es más común en mujeres que en hombres. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha desarrollado un sistema de clasificación de HAP basado en el nivel de función y los síntomas. Los pacientes pueden tener Clase Funcional (CF) I a IV, con números crecientes que reflejan una mayor gravedad (CADTH 2015a). La HAP es rara, con una incidencia estimada de hasta 7.6 casos por millón de adultos y una prevalencia de hasta 26-100 por millón de adultos. La morbilidad y la mortalidad siguen siendo significativas y el diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales (Hirani et al. 2020).



La terapia de soporte para la HAP incluye oxígeno, diuréticos para reducir la acumulación de líquidos, anticoagulantes para prevenir los coágulos sanguíneos y otras medidas destinadas a tratar los síntomas. La mayoría de los pacientes requerirán terapia avanzada, lo que incluye medicamentos que tienen como objetivo tratar la enfermedad en sí. Estos se dividen principalmente en cinco clases: - prostanoideos o análogos de prostaciclina (PCA) (inyectables: epoprostenol, treprostínil); - antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (orales: bosentán, ambrisentan, macitentan); - inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5I) (orales: sildenafil, tadalafil); - estimulador de guanilato ciclasa soluble (sGC) (oral: riociguat); - agonistas del receptor de prostaciclina (oral: selexipag). A los pacientes cuya enfermedad no está bien controlada con un solo fármaco (monoterapia) se les suele ofrecer una terapia combinada con un segundo fármaco (CADTH 2015a).



En EsSalud, los pacientes adultos con HAP, CF-OMS III cuentan con sildenafil, incluido en el Petitorio Farmacológico, y bosentan, aprobado por el IETSI en casos de fracaso terapéutico o intolerancia a la terapia con sildenafil. En casos de fracaso a sildenafil, bosentan se utiliza en combinación con sildenafil. Iloprost también es una opción terapéutica aprobada en EsSalud para estos pacientes (IETSI-EsSalud 2021), sin embargo, aquellos pacientes que no responden al tratamiento combinado con sildenafil y bosentán enfrentan una falta de alternativas terapéuticas en nuestra institución. En este contexto, se solicita la evaluación de treprostínil o selexipag como terapia adicional para pacientes cuya HAP no se controla adecuadamente con sildenafil más bosentán.



Treprostínil está indicado para: - tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) (Grupo 1 de la OMS) para disminuir los síntomas asociados al ejercicio. Los estudios

que establecieron la efectividad incluyeron pacientes con síntomas de CF II-IV de la New York Heart Association (NYHA) y etiologías de HAP idiopática o hereditaria (58 %), HAP asociada con derivaciones sistémico-pulmonares congénitas (23 %) o HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo (19 %); - pacientes que requieren transición de epoprostenol para reducir la tasa de deterioro clínico (FDA 2023; DIGEMID 2023b). Los nombres comerciales de treprostnil en Estados Unidos son Orenitram, Remodulin y Tyvaso (United Therapeutics Corporation) (UpToDate 2023).

La dosis recomendada por la FDA para el tratamiento de la HAP en pacientes con síntomas de CF II-IV de la NYHA es: - pacientes nuevos en la terapia de infusión de prostaciclina: inicial: 1.25 ng/kg/min; aumente la dosis en incrementos de 1.25 ng/kg/min por semana durante las primeras 4 semanas, seguido de incrementos de 2.5 ng/kg/min por semana durante el resto de la terapia. La dosis óptima varía; la dosis objetivo es generalmente de 40 a 80 ng/kg/min, pero puede ser mayor según la respuesta clínica.

Puede administrarse como infusión subcutánea o intravenosa continua; sin embargo, debido a los riesgos asociados con los catéteres venosos centrales permanentes, incluyendo infecciones graves del torrente sanguíneo, la infusión subcutánea (sin diluir) es la vía de administración recomendada y la infusión intravenosa continua solo debe considerarse en pacientes que no toleran la vía subcutánea, o en quienes estos riesgos se consideran justificados.

La Tabla 2 muestra los registros sanitarios vigentes de treprostnil (Remodulin) en Perú (DIGEMID 2023a).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de treprostnil (Remodulin) en Perú.

Nº	Registro sanitario	Nombre	Titular
1	EE03258	Remodulin 200 mg/ 20 mL	FERRER FARMA PERU S.A.
2	EE03244	Remodulin 50 mg/ 20 mL	FERRER FARMA PERU S.A.
3	EE03484	Remodulin 20 mg/ 20 mL	FERRER FARMA PERU S.A.
4	EE03242	Remodulin 100 mg/ 20 mL	FERRER FARMA PERU S.A.

Dado que no se encontró información sobre el precio de treprostnil a nivel institucional (sistema de información SAP de EsSalud) o nacional (observatorio de precios de DIGEMID), se consultaron los precios de treprostnil en otros países. Según <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/>, el costo de la solución inyectable de Remodulin en Argentina es de aproximadamente \$ 6,303,115.71 pesos argentinos por 1 mg/mL x 20 mL (\$ 315,155.78 por unidad) (K@iros 2023). Esto es equivalente a S/.91,658.61 soles peruanos (S/ 4,583.85 por unidad) (tasa de cambio a soles peruanos = 0.0145481, fecha 20 de junio de 2023).

La Tabla 3 muestra los costos estimados del tratamiento con treprostnil por paciente, contemplando únicamente el costo del medicamento. También se calcularon los costos de selexipag como potencial alternativa terapéutica de la población objeto del dictamen.

Tabla 3. Costos del tratamiento con treprostnil y selexipag por paciente.

Tratamiento	Precio/ unidad ^a	Dosis recomendada	Costo diario	Costo anual
Remodulin (Treprostnil) 1 mg/ mL	S/ 4,583.85	50 a 60 ng/kg/min ^b vía s.c.	S/ 25,412.86 ^c	S/ 9,275,693.90
Uptravi (Selexipag) 200 mcg	S/ 528.94	200 a 1,600 mcg dos veces al día vía oral	S/ 1,057.88 – S/ 8,463.04	S/ 386,126.20 - S/ 3,089,009.60

^a Según <https://ar.kairosweb.com/precio/> (K@iros 2023)

^b Dosis recomendada basada en los comentarios de un experto clínico de la CADTH (CADTH 2015b).

^c Basado en una dosis promedio de 5.544 mg para un paciente de 70 kg durante 24 horas (promedio entre 50 y 60 ng/kg/min). No se supone desperdicio (CADTH 2015b).

El objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de treprostnil o selexipag adicionado a sildenafil más bosentan, comparado con sildenafil más bosentan, en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar, clase funcional OMS III, con fracaso a sildenafil más bosentan.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library, y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en hipertensión pulmonar, tales como: American College of Chest Physicians (CHEST), European Society of Cardiology (ESC) y la European Respiratory Society (ERS). Se realizaron búsquedas manuales complementarias en las listas de referencias de los textos completos evaluados.

Adicionalmente, se hizo una búsqueda en las páginas web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) y de la International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>) para identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS se encuentran en las Tablas 1 - 3 del Material Suplementario.



La búsqueda de literatura se limitó a revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA que evaluaran la eficacia y seguridad de treprostínil subcutáneo en pacientes con HAP. Con respecto a las RS, se prefirieron aquellas que incluían MA de comparaciones directas en lugar de MA en red. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, los estudios observacionales, las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos. En cuanto a las GPC, se priorizaron las GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

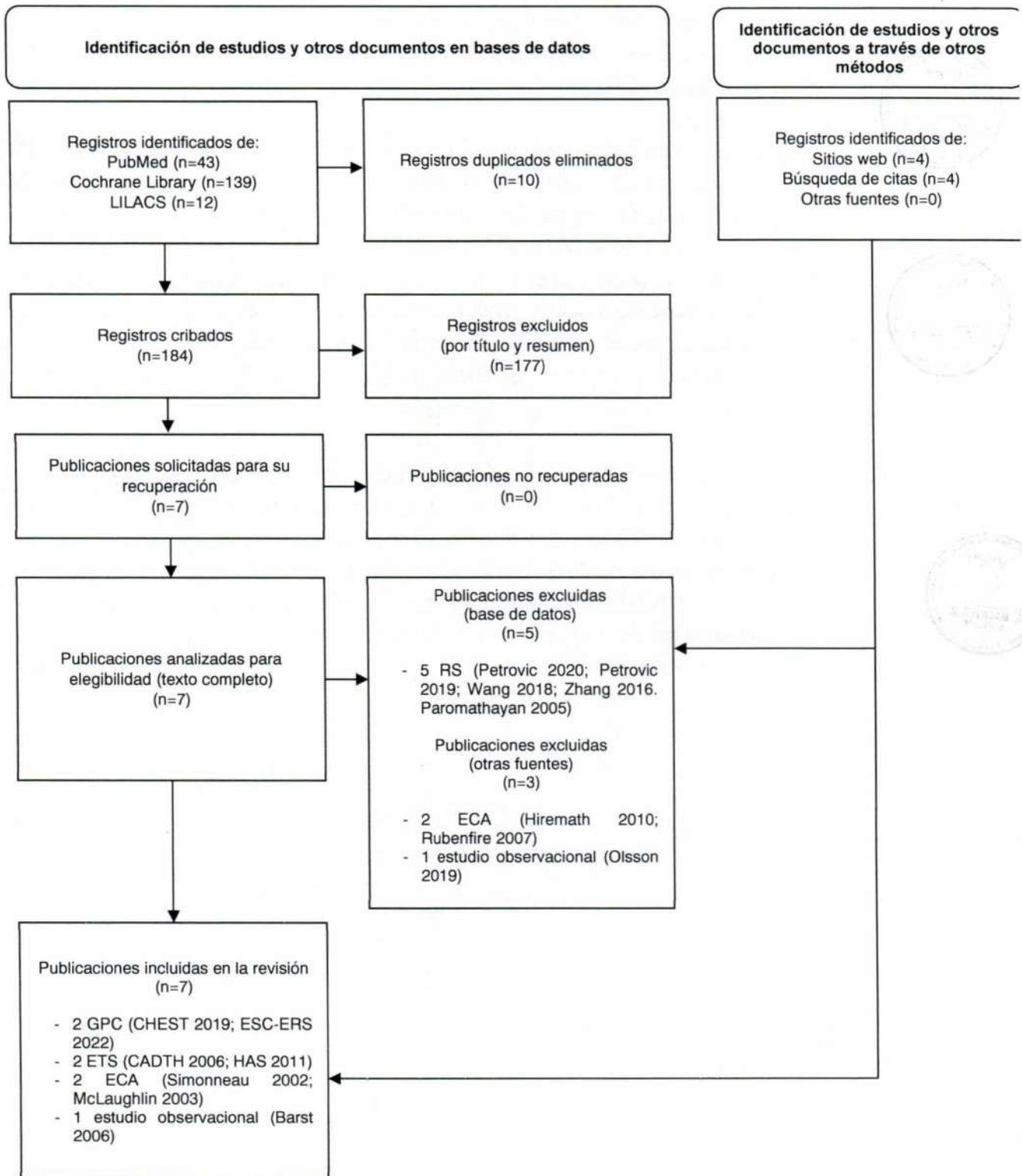


La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios por título y resumen. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).



IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía



GPC, guía de práctica clínica; ETS, evaluación de tecnología sanitaria; RS, revisión sistemática; ECA, ensayo clínico aleatorizado. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71.

La búsqueda de literatura permitió identificar siete publicaciones: dos GPC realizadas por CHEST (Klinger et al. 2019) y ESC-ERS (Humbert et al. 2022); dos ETS elaboradas por HAS (HAS 2011) y CADTH (CADTH 2006); dos ECA (Simonneau et al. 2002; McLaughlin et al. 2003); y un estudio observacional (Barst et al. 2006).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En 2019 la guía del CHEST (Klinger et al. 2019) realiza la siguiente recomendación para el tratamiento de la HAP: 43-44. En pacientes con CF-OMS III con evidencia de progresión rápida de la enfermedad o mal pronóstico se sugiere treprostínil subcutáneo continuo para mejorar la prueba de caminata de seis minutos (6MWT) (declaración basada en consenso sin clasificar); 70. Para los pacientes con CF-OMS III o IV con un estado clínico inaceptable o en deterioro a pesar de la terapia específica establecida para la HAP con dos clases de farmacoterapia para la HAP, se sugiere agregar una tercera clase de terapia para la HAP (declaración basada en consenso sin clasificar). No se describe evidencia para estas recomendaciones.

En 2022 la guía de la ESC y la ERS (Humbert et al. 2022) realiza la siguiente recomendación en la sección de decisiones de tratamiento durante el seguimiento en pacientes con HAP sin comorbilidad cardiopulmonar: - En pacientes que están en riesgo intermedio-alto o alto mientras reciben terapias orales (incluido ERA + PDE5i), la adición de PCA s.c. (incluido treprostínil s.c.) y la derivación para la evaluación de trasplante de pulmón deben ser considerados (clase de recomendación IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia; nivel de evidencia C: consenso de opinión de los expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros). En la recomendación se cita el estudio retrospectivo de Olsson et al. 2019 (Olsson et al. 2019) que evaluó a pacientes con HAP que recibieron treprostínil i.v. como terapia adicional. Todos los pacientes habían sido pretratados con otros medicamentos para la HAP, la mayoría (78 %) con terapia combinada doble. Antes del inicio de treprostínil i.v., 2 (2 %) pacientes tenían un perfil de riesgo bajo; 100 (79 %), intermedio; y 24 (19 %), alto. En el seguimiento (6-12 meses después del inicio de treprostínil), 24 (19 %) pacientes fueron clasificados como de riesgo bajo.

En 2006 el Comité de la CADTH (Canadá) (CADTH 2006) llevó a cabo una reevaluación de treprostínil subcutáneo en pacientes con HAP. El Comité concluyó que treprostínil no era costo-efectivo en ningún grupo de pacientes, pero, reconociendo la necesidad de alternativas de tratamiento en pacientes con HP severa, realizó la siguiente recomendación: - se recomienda incluir treprostínil en la lista de medicamentos de pacientes con HP primaria o HP secundaria a enfermedad vascular del colágeno, con enfermedad de clase III o IV de la NYHA que tienen ambos: 1. no respondió a las terapias sin prostanoides y; 2. que no son candidatos para la terapia con epoprostenol. El Comité consideró cuatro ECA que compararon treprostínil y placebo (McLaughlin et



al. 2003; Rubenfire et al. 2007; Simonneau et al. 2002; Hiremath et al. 2010). En los dos ECA más grandes (Simonneau et al. 2002; Hiremath et al. 2010), el uso de treprostnil se asoció con mejoras estadísticamente significativas en la 6MWT. Según lo descrito en la evaluación, el uso de treprostnil también se asoció con mejoras estadísticamente significativas en las medidas de disnea y calidad de vida. Además, se menciona que no hubo pruebas definitivas de que treprostnil mejore la supervivencia. Los estudios de McLaughlin et al. y Simonneau et al. se describen en detalle más adelante, mientras que los estudios de Hiremath et al. y Rubenfire et al. se excluyeron por evaluar treprostnil i.v. y pacientes pre-tratados con epoprostenol, respectivamente. Adicionalmente, CADTH menciona que, debido a su administración subcutánea, treprostnil ofrece una ventaja sobre epoprostenol, que requiere una infusión intravenosa continua a través de un catéter venoso central permanente. Sin embargo, la mayoría de los receptores experimentan dolor en el lugar de la inyección con treprostnil subcutáneo, lo que puede limitar la dosis que se puede utilizar. Finalmente, se describe que treprostnil es un medicamento muy costoso y que los costos anuales por paciente son superiores a los de epoprostenol, por lo que no hubo argumentos para respaldar el uso de treprostnil antes de epoprostenol.



En 2011 el Comité de la HAS (Francia) (HAS 2011) llevó a cabo una reevaluación del beneficio de treprostnil subcutáneo en pacientes con HAP CF-OMS III. Al respecto concluyó lo siguiente: sobre el beneficio real: - la relación eficacia/efectos adversos de treprostnil es moderada; - en la práctica, las prostaciclina se utilizan como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de los tratamientos orales; - no se espera ningún beneficio para la salud pública; - el beneficio real es moderado; sobre la mejora en el beneficio real (progreso terapéutico con respecto a otras alternativas, como epoprostenol): - treprostnil proporciona una pequeña mejora en el beneficio real (IAB IV) en el tratamiento de la HAP idiopática para pacientes en CF III. Desde el 2005, treprostnil se encuentra incluido en la lista de medicamentos aprobados por la HAS. La evidencia clave para la aprobación fueron dos ECA controlados con placebo, doble ciego, con treprostnil en sujetos que padecían HAP estable (estudios no referenciados). Después de 12 semanas de tratamiento, el cambio medio en la 6MWT en comparación con el valor inicial fue de -2 ± 6.61 metros en el grupo de treprostnil y de -21.8 ± 6.18 metros en el grupo de placebo, es decir, una diferencia relativa entre treprostnil y grupos placebo de 19.7 metros ($p = 0.0064$).



En el 2002 Simonneau et al. (Simonneau et al. 2002) publicaron un ECA (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de treprostnil subcutáneo en pacientes con HAP grave ($n = 470$). Los criterios de inclusión incluyeron: - HP primaria o HP asociada con enfermedades del tejido conectivo o asociada con derivaciones sistémico-pulmonar congénitas; - Edad entre 8 y 75 años; - CF II, III o IV de la NYHA. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir una infusión subcutánea continua de treprostnil (Remodulin) más terapia convencional o una infusión continua de placebo (solución vehicular sin treprostnil) más terapia

convencional. La terapia convencional podía incluir vasodilatadores orales, anticoagulantes orales, diuréticos y/o digitálicos. El estudio fue financiado por United Therapeutics Corporation. Se administró treprostínil o placebo utilizando una bomba de microinfusión de presión positiva. El catéter de infusión fue colocado por el paciente en el tejido subcutáneo de la pared abdominal. La infusión crónica del fármaco del estudio se inició a la dosis de 1.25 ng/kg/min. Durante el estudio de 12 semanas, las dosis se aumentaron a una dosis máxima en la que los signos y síntomas de HP mejoraron mientras se lograba un perfil de eventos adversos (EA) aceptable. En la semana 12, la dosis máxima permitida fue de 22.5 ng/kg/min.

El desenlace primario de eficacia fue la capacidad de ejercicio definida por la distancia máxima que un paciente podía caminar en seis minutos, 6MWT. Otros desenlaces evaluados fueron: muerte, trasplante de pulmón, discontinuación por deterioro clínico, calidad de vida global, física y emocional utilizando el "cuestionario de vida con insuficiencia cardíaca de Minnesota", y seguridad. El análisis principal buscó comparar los cambios en la distancia recorrida en seis minutos desde el inicio hasta la semana 12 entre los grupos de estudio. Los análisis estadísticos excluyeron los pacientes que no recibieron el tratamiento.

Se aleatorizaron 233 pacientes al grupo de treprostínil y 237 al grupo de placebo. Un paciente en el grupo de placebo no recibió el tratamiento por lo que fue excluido de los análisis. Las características demográficas y hemodinámicas basales de los pacientes incluidos en el estudio estuvieron equilibradas entre los grupos (n = 233 para treprostínil y n = 236 para placebo). La mediana de edad fue de 44.6 en el grupo de treprostínil y 44.4 en el grupo de placebo. La mayoría de los participantes tenía una CF III (82 % y 81 %, respectivamente). Más de la mitad de los participantes presentaba HP primaria (58 % y 58 %, respectivamente), seguido de HP asociada a derivaciones sistémico-pulmonar congénitas (25 % y 22 %, respectivamente) y HP asociada a enfermedad del tejido conectivo (17 % y 20 %, respectivamente). En cuanto al desenlace primario (n=233 para treprostínil y n=236 para placebo), la distancia recorrida en seis minutos mejoró en la semana 12 en el grupo de treprostínil con un cambio mediano de 10 m (24 a 47 m; percentil 25 a 75) y se mantuvo esencialmente sin cambios en el grupo placebo con un cambio mediano de 0 m (44 a 32 m; percentil 25 a 75). La diferencia en la distancia mediana recorrida entre los dos grupos en la semana 12 fue de 16 m (IC del 95 %, 4.4 m a 27.6 m; p = 0.006).

Catorce pacientes murieron mientras recibían el fármaco del estudio (siete en cada grupo). Cinco pacientes adicionales (dos en el grupo de treprostínil y tres en el grupo de placebo) fallecieron durante el período de estudio de 12 semanas, pero después de retirar el fármaco del estudio. Seis pacientes de cada grupo discontinuaron el estudio por deterioro clínico. Un paciente con placebo se sometió a un trasplante de pulmón y estaba vivo al final del período de estudio de 12 semanas. El número total de muertes, trasplantes o discontinuaciones debido al deterioro clínico fue de 13 pacientes en el grupo de treprostínil frente a 16 pacientes en el grupo de placebo. Con respecto a la

calidad de vida, los pacientes tratados con treprostínil experimentaron una mejora estadística en la puntuación de la dimensión física en la semana 12 ($p = 0.0064$) pero no en la puntuación de la dimensión global ($p = 0.17$) en comparación con el grupo de placebo.

Los EA más frecuentes con treprostínil respecto a placebo fueron el dolor en el sitio de infusión (85 % vs 27 %; $p < 0.0001$) y la reacción en el sitio de infusión (83 % vs 27 %; $p < 0.0001$). Dieciocho pacientes (8 %) en el grupo de treprostínil discontinuaron el tratamiento del estudio debido a un dolor abdominal intolerable en el lugar de la infusión frente a uno en el grupo de placebo. Los EA relacionados clásicamente con el uso de una prostaciclina, como diarrea (25 % vs 16 %; $p = 0.009$), dolor de mandíbula (13 % vs 5 %; $p = 0.001$), vasodilatación (11 % vs 5 %; $p = 0.01$) y edema de miembros inferiores (9 % vs 3 %; $p = 0.002$), ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo de treprostínil. Además, tres pacientes en el grupo de treprostínil presentaron hemorragia gastrointestinal; cada paciente experimentó melena y un paciente experimentó una pequeña hematemesis y sangrado rectal. Dos de estos pacientes requirieron transfusión.

En 2003 McLaughlin et al. (McLaughlin et al. 2003) publicaron un ECA (2:1), doble ciego, controlado por placebo, de 8 semanas, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de la infusión subcutánea continua de treprostínil administrada crónicamente en pacientes con HP primaria ($n = 26$). Los criterios de inclusión incluyeron CF III o IV de la NYHA a pesar del tratamiento convencional. La dosis de treprostínil se inició en 2.5 a 5.0 ng/kg/min y se ajustó en incrementos de 2.5 a 5.0 ng/kg/min cada 24 horas según la respuesta a la terapia y los efectos secundarios hasta una dosis máxima de 20 ng/kg/min. Los pacientes fueron observados en el hospital durante el inicio de la terapia y fueron capacitados por una enfermera clínica especialista en la preparación de la medicación del estudio y el funcionamiento de la bomba de infusión ambulatoria. El análisis primario de eficacia (capacidad de ejercicio) excluyó los pacientes que no completaron el estudio. El estudio fue financiado por United Therapeutics Corporation.

Se aleatorizaron 17 pacientes al grupo de treprostínil y 9 al grupo de placebo. Las características demográficas y hemodinámicas basales estuvieron equilibradas entre los grupos de estudio ($n = 17$ para treprostínil y $n = 9$ para placebo). La edad media fue de 37 años (rango 12-73). La mayoría de los participantes tenía una CF III (96 %). Dos pacientes en el grupo de treprostínil no completaron el estudio debido a EA intolerables por lo que fueron excluidos del análisis primario. De los pacientes restantes, 15 recibieron una dosis media de 13.0 ± 3.1 ng/kg/min de treprostínil (rango, 2.5-50), mientras que los 9 pacientes que recibieron placebo recibieron 38.9 ± 6.7 ng/kg/min (rango, 20-75) al final del período de 8 semanas. En cuanto a la capacidad de ejercicio ($n = 15$ para treprostínil y $n = 9$ para placebo), hubo una tendencia hacia una mejora de 37 ± 17 m en la distancia de la 6MWT en pacientes que recibieron treprostínil durante 8 semanas (373 a 411 m) en comparación con una disminución de 6 ± 28 m en los que



recibieron placebo (384 a 379 m). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa ($p = \text{NS}$).

Sobre la seguridad de treprostínil ($n = 17$ para treprostínil y $n = 9$ para placebo), los EA significativos o locales más frecuentes con treprostínil respecto a placebo fueron el dolor en el sitio de infusión (88 % vs 22 %; $p = 0.0016$), el endurecimiento/eritema en el sitio de infusión (94 % vs 22 %; $p = 0.0004$), los vómitos (24 % vs 0; $p = \text{NS}$), la hipotensión (24 % vs 0; $p = \text{NS}$), y la bradicardia (12 % vs 0; $p = \text{NS}$). En general, estos efectos ocurrieron con el inicio de la droga y fueron de corta duración. Otros EA comunes con treprostínil fueron dolor de cabeza, diarrea, sofocos, dolor de mandíbula y dolor de pies.

La principal limitación de ambos ECA es que se trata de evidencia indirecta ya que no se evaluó la terapia combinada triple de treprostínil más sildenafil y bosentán vs sildenafil más bosentán, sino treprostínil \pm terapia convencional vs placebo \pm terapia convencional. Además, en el estudio de Simonneau et al. la población no había recibido tratamiento previo mientras que en el estudio de McLaughlin et al. no fue claro si la población había sido previamente tratada. En contraste, la población de la PICO de este dictamen establece una falla terapéutica previa con sildenafil y bosentán. Por otro lado, si bien ambos estudios tuvieron un diseño doble ciego, es posible que el cegamiento se haya perdido debido a la ocurrencia de EA específicos de treprostínil, como el dolor o la reacción en el sitio de inyección. Con respecto al desenlace primario de ambos estudios, distancia recorrida (en metros) en la 6MWT, solo el estudio de Simonneau et al. mostró una diferencia estadísticamente significativa entre treprostínil y el placebo. No obstante, al contrarrestar esta diferencia de 16 metros con el valor de la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI) en la 6MWT para pacientes con HAP descrita en la literatura (Mathai et al. 2012; Moutchia et al. 2023), que es 33 metros, se observó que esta diferencia no fue clínicamente relevante. No se observaron diferencias significativas a favor de treprostínil en desenlaces de relevancia clínica como mortalidad y calidad de vida. Sin embargo, considerando la corta duración de los estudios, es claro que estos no fueron diseñados para detectar diferencias en desenlaces clínicos a largo plazo. Similar incertidumbre existe con respecto a la seguridad comparativa a largo plazo. Esto en un contexto en donde hubo una mayor tasa de EA totales y EA que llevaron a la discontinuación del tratamiento con treprostínil en comparación con el placebo. El EA más común con treprostínil fue el dolor en el sitio de infusión, que llegó a ser lo suficientemente severo como para discontinuar el tratamiento en una proporción considerable de pacientes. Adicionalmente, no se encontraron los protocolos de los estudios por lo que no fue posible evaluar el riesgo de sesgo de reporte de resultados. Por último, ambos estudios fueron financiados por la compañía farmacéutica que produce treprostínil lo que aumenta el riesgo de reporte de resultados que favorecen la intervención de interés (Lundh et al. 2017).

De relevancia, si bien la mayoría de tratamientos disponibles para la HAP han sido aprobados por las agencias regulatorias con base en los cambios observados en la



6MWT, es importante recalcar que en el momento actual este desenlace no ha demostrado ser un desenlace subrogado o sustituto válido de desenlaces clínicos a largo plazo. Así, si bien una mejora en la distancia en la 6MWT refleja una mejor capacidad de ejercicio, según lo mostrado por dos estudios de validación con meta-regresión (Gabler et al. 2012; Savarese et al. 2012), este desenlace no es un sustituto de desenlaces clínicos como muerte, trasplante de pulmón, hospitalización debido al empeoramiento de la PAH, o adición de otros medicamentos para la PAH. Por lo tanto, en pacientes con HAP no es posible predecir un beneficio clínico a largo plazo basado en los cambios de la 6MWT.

En el 2006 Barst et al. (Barst et al. 2006) publicaron un estudio observacional de 4 años de duración que incluyó a 860 pacientes con HAP, 423 de los cuales habían participado en ECA controlados versus placebo, tratados con treprostinil s.c. solo o en combinación (105 pacientes recibieron bosentán [12 %], 25 pacientes sildenafilo [3 %]). Ninguno de los pacientes fue tratado con bosentán y sildenafilo además de treprostinil s.c. La HAP era idiopática o asociada a tejido conjuntivo en el 48 % de los casos y clase funcional III en el 76 % de los pacientes. El EA notificado con mayor frecuencia fue el dolor en el lugar de la inyección (92 % de los pacientes). La discontinuación del tratamiento por EA afectó a 199 pacientes (23 %), y por deterioro clínico a 117 pacientes (14 %). La duración media de la exposición fue de 135 semanas. Los 199 EA que llevaron a la discontinuación estaban relacionados en su mayoría con el fármaco del estudio, es decir, dolor y/o reacción en el lugar de la infusión (n = 196). Un total de 168 pacientes fallecieron durante el estudio o dentro de los 30 días posteriores a la discontinuación del estudio. El investigador atribuyó una muerte a treprostinil. La causa de esta muerte fue reportada como HAP progresiva. Además, un total de 415 pacientes tuvieron al menos un EA serio, y 62 (7 %) tuvieron un EA serio atribuible al treprostinil. Estos incluyeron infección en el sitio (n = 9), hipotensión sistémica (n = 8), dolor en el sitio (n = 7), disnea (n = 4), síncope (n = 4) e insuficiencia cardíaca (n = 4). Así, el perfil de seguridad para treprostinil s.c. a largo plazo fue consistente con los ensayos previos a corto plazo sin EA inesperados. Los resultados de este estudio deben interpretarse con cautela dada su metodología.

Considerando la falta de alternativas terapéuticas de los pacientes adultos con HAP con fracaso a sildenafilo y bosentán en EsSalud, se reevaluó la decisión de aprobar el uso de selexipag del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021). Se notó que la evidencia clave para la evaluación seguía siendo la misma que se describe en el dictamen, con excepción de la actualización de la GPC de la ESC-ERS (Humbert et al. 2022). La versión actualizada sugiere considerar la adición de selexipag si la adición de treprostinil s.c. no es factible en pacientes que están en riesgo intermedio-alto o alto mientras reciben terapias orales (incluido ERA + PDE5i). La recomendación se basó en los resultados del estudio GRIPHON (Sitbon et al. 2015; Coghlan et al. 2018), estudio evaluado en detalle en el dictamen en mención. Brevemente, este ECA de fase 3 aleatorizó 1156 pacientes con



PAH a placebo o selexipag en dosis individualizadas (dosis máxima, 1600 mg dos veces al día). Los pacientes no habían recibido tratamiento previo o recibían terapia de base con un ERA, PDE5I o una combinación de ambos. El desenlace primario fue una combinación de muerte por cualquier causa o complicación relacionada con HAP hasta el final del período de tratamiento. La mediana de seguimiento fue de 98.1 semanas. No hubo diferencias significativas en la mortalidad por HAP (HR, 0.86; IC del 95 %, 0.63-1.18; p = 0.18), muerte por cualquier causa (HR, 0.97; IC del 95 %, 0.74-1.28; p = 0.42), o ausencia de empeoramiento en la CF-OMS en la semana 26 (OR, 1.16; IC del 99 %, 0.81-1.66; p = 0.28) entre los dos grupos de estudio. Aunque el cambio en la 6MWD en la semana 26 fue estadísticamente significativo (12 m; IC del 99 %, 1-24; p = 0.003), este no alcanzó la DMCI de 33 m que corresponde a un cambio clínicamente relevante en la 6MWD en pacientes con HAP. Además, la tasa de discontinuación debido a EA fue significativamente mayor con selexipag que con el placebo; 14 % y 7.1 %, respectivamente. En el subgrupo post-hoc de 255 pacientes con CF-OMS III que estaban recibiendo un ERA y un PDE5I al inicio del estudio, las tasas de discontinuación debido a EA fueron 20 % y 7.5 %, respectivamente. La mayor tasa de discontinuación debido a EA en este subgrupo en comparación con toda la población del estudio pudo deberse a un tratamiento más intensivo en el subgrupo. Sumado a ello, en la población total del estudio se observó una mayor tasa de mortalidad durante el tratamiento con selexipag que con placebo, 4.9 % (28/574) y 3.1 % (18/582), respectivamente, lo cual fue un motivo de preocupación. Así, el IETSI mantiene su decisión de no aprobación de selexipag en la población objeto del presente dictamen.

Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) La GPC de la ESC-ERS recomienda la adición de treprostnil s.c. a la terapia combinada de sildenafil más bosentan en la población objeto de este dictamen. La recomendación se basa en la opinión de expertos y en un estudio de baja calidad (estudio retrospectivo con una comparación antes-después). 2) Las dos ETS identificadas evaluaron el uso de treprostnil s.c. en monoterapia y no en combinación triple (intervención de interés). Ambas basaron sus recomendaciones en la evidencia de ECA controlados con placebo que muestra resultados favorables para treprostnil en la 6MWT. 3) No hay ECA que evalúen los efectos de treprostnil más sildenafil y bosentan en pacientes adultos con HAP con fracaso a sildenafil y bosentan. 4) La evidencia disponible es de baja calidad debido principalmente a que se trata de evidencia indirecta. Los dos ECA identificados no evaluaron el tratamiento combinado de interés sino treprostnil en monoterapia, además la población no había sido previamente tratada o el tratamiento previo no estaba claro. Otras limitaciones incluyeron la potencial pérdida del cegamiento debido a EA específicos de treprostnil, la corta duración del estudio, y el uso de un desenlace principal (6MWT) que no ha demostrado ser un sustituto válido de desenlaces clínicos, como la mortalidad y la calidad de vida. 5) El ECA más grande mostró una diferencia estadísticamente significativa en la semana 12 en el cambio en la distancia recorrida en la 6MWT a favor de treprostnil s.c. (16 metros). No se evaluó el cambio en el estado funcional. No hubo diferencias en los desenlaces clínicos evaluados, incluida la



mortalidad, el trasplante de pulmón y la calidad de vida. 6) La diferencia en el cambio en la 6MWT no alcanzó el valor de DMCI establecido en 33 metros. En consecuencia, el cambio observado en la capacidad de ejercicio no fue clínicamente relevante. 7) Sobre la seguridad, el dolor en el sitio de la infusión ocurre en la mayoría de pacientes tratados con treprostínil s.c., llevando a la discontinuación del tratamiento en una considerable proporción de pacientes. 8) Treprostínil s.c. no ha demostrado ser superior al placebo en desenlaces de importancia para el paciente, como la sobrevida global, el trasplante de pulmón y la calidad de vida. Además, existe incertidumbre sobre sus efectos en combinación con sildenafil y bosentan. No se identificaron estudios en curso evaluando esta combinación. 9) No hay experiencia de uso de treprostínil s.c. en la institución. 10) La incertidumbre en la relación riesgo-beneficio de treprostínil no justifica la inversión de los recursos de EsSalud. 11) Por otro lado, se reevaluó la decisión de aprobación de uso de selexipag en adición con sildenafil y bosentan en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021 (IETSI-EsSalud 2021) para pacientes adultos con HAP con fracaso a sildenafil y bosentan en EsSalud. La evidencia clave para la evaluación seguía siendo la misma que en el dictamen inicial, excepto por la actualización de la Guía de Práctica Clínica de la ESC-ERS. La versión actualizada sugiere considerar la adición de selexipag si la adición de treprostínil subcutáneo no es factible en pacientes en riesgo intermedio-alto o alto mientras reciben terapias orales. Sin embargo, el estudio GRIPHON, que evaluó selexipag en pacientes con HAP, no mostró diferencias significativas en mortalidad por HAP, mortalidad por cualquier causa, o mejoría en la clase funcional OMS. Además, hubo una mayor tasa de discontinuación debido a eventos adversos con selexipag en comparación con el placebo. Por lo tanto, el IETSI mantiene su decisión de no aprobar selexipag en la población evaluada en este dictamen.



VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI no aprueba el uso de treprostínil o selexipag adicionado a sildenafil más bosentan, en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar, clase funcional OMS III, con fracaso a sildenafil más bosentan.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barst, R. J., N. Galie, R. Naeije, G. Simonneau, R. Jeffs, C. Arneson, and L. J. Rubin. 2006. 'Long-Term Outcome in Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated with Subcutaneous Treprostinil'. *European Respiratory Journal* 28 (6): 1195–1203. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00044406>.
- CADTH. 2006. 'Treprostinil Sodium Resubmission'. 2006. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Remodulin_July20_2006.pdf.
- CADTH. 2015a. 'Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension'. 2015. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/TR0006-PAH-InBrief-e.pdf>.
- CADTH. 2015b. 'Riociguat (Adempas). Common Drug Review Pharmacoeconomic Review Report.' https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0438_Adempas_PE_Report.pdf.
- Coghlan, J. Gerry, Richard Channick, Kelly Chin, Lilla Di Scala, Nazzareno Galie, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Marius M. Hoeper, 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'. *American Journal of Cardiovascular Drugs* 18 (1): 37–47. <https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z>.
- DIGEMID. 2023a. 'Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos'. 2023. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>.
- DIGEMID. 2023b. 'Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas'. 2023. <https://www.digemid.minsa.gob.pe/fichasTecnicas/>.
- FDA. 2023. 'Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs'. 2023. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>.
- Gabler, Nicole B., Benjamin French, Brian L. Strom, Harold I. Palevsky, Darren B. Taichman, Steven M. Kawut, and Scott D. Halpern. 2012. 'Validation of 6-Minute Walk Distance as a Surrogate End Point in Pulmonary Arterial Hypertension Trials'. *Circulation* 126 (3): 349–56. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890>.
- HAS. 2011. 'Réévaluation Des Traitements de l'hypertension Artérielle Pulmonaire (HTAP) -ANNEXE'. 2011. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-02/annexe_reevaluation_htap.pdf.
- Hirani, Naushad, Nathan W. Brunner, Ali Kapasi, George Chandy, Lawrence Rudski, Ian Paterson, David Langleben, Sanjay Mehta, and Lisa Mielniczuk. 2020. 'Canadian Cardiovascular Society/Canadian Thoracic Society Position Statement on Pulmonary Hypertension'. *Canadian Journal of Cardiology* 36 (7): 977–92. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.11.041>.
- Hiremath, Jagdish, Sadagopa Thanikachalam, Keyur Parikh, Somasundaram Shanmugasundaram, Sudhakar Bangera, Leland Shapiro, Gregory B. Pott, et al.



2010. 'Exercise Improvement and Plasma Biomarker Changes with Intravenous Treprostinil Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Placebo-Controlled Trial'. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 29 (2): 137–49. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.09.005>.

Humbert, Marc, Gabor Kovacs, Marius M. Hoeper, Roberto Badagliacca, Rolf M.F. Berger, Margarita Brida, Jørn Carlsen, et al. 2022. '2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension'. *European Respiratory Journal* 43 (38): 3618–3731. <https://doi.org/10.1183/13993003.00879-2022>.

IETSI-EsSalud. 2021. 'Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.012-DETS-IETSI-2021. Eficacia y Seguridad de Selexipag o Iloprost Adicionado a Sildenafil Más Bosentan, En Pacientes Adultos Con Hipertensión Arterial Pulmonar, Clase Funcional OMS II, III y IV, Con Fracaso a Sildenafil Más Bosentan'. 2021. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_012_DETS_2021.pdf.

K@iros. 2023. 'Precios de Medicamentos Constantemente Actualizados'. 2023. <https://ar.kairosweb.com/precio/>.

Klinger, James R., C. Gregory Elliott, Deborah J. Levine, Eduardo Bossone, Laura Duvall, Karen Fagan, Julie Frantsve-Hawley, et al. 2019. 'Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults'. *Chest* 155 (3): 565–86. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030>.

Lundh, A, J Lexchin, B Mintzes, Schroll Jb, and L Bero. 2017. 'Industry Sponsorship and Research Outcome (Review)'. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 2. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3.www.cochranelibrary.com>.

Mathai, Stephen C., Milo A. Puhan, Diana Lam, and Robert A. Wise. 2012. 'The Minimal Important Difference in the 6-Minute Walk Test for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 186 (5): 428–33. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0480OC>.

McLaughlin, Vallerie V., Sean P. Gaine, Robyn J. Barst, Ronald J. Oudiz, Robert C. Bourge, Adaani Frost, Ivan M. Robbins, et al. 2003. 'Efficacy and Safety of Treprostinil: An Epoprostenol Analog for Primary Pulmonary Hypertension'. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 41 (2): 293–99. <https://doi.org/10.1097/00005344-200302000-00019>.

Moutchia, Jude, Robyn L. McClelland, Nadine Al-Naamani, Dina H. Appleby, Kristina Blank, Dan Grinnan, John H. Holmes, et al. 2023. 'Minimal Clinically Important Difference in the 6-Minute-Walk Distance for Patients with Pulmonary Arterial Hypertension'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 207 (8): 1070–79. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1547OC>.

Olsson, Karen M., Manuel J. Richter, Jan C. Kamp, Henning Gall, Alexander Heine, Hossein-Ardeshtir Ghofrani, Jan Fuge, Ralf Ewert, and Marius M. Hoeper. 2019. 'Intravenous Treprostinil as an Add-on Therapy in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension'. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 38 (7): 748–56. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.05.002>.



Rubenfire, Melvyn, Vallerie V. McLaughlin, Roblee P. Allen, Greg Elliott, Myung H. Park, Michael Wade, and Robert Schilz. 2007. 'Transition From IV Epoprostenol to Subcutaneous Treprostinil in Pulmonary Arterial Hypertension'. *Chest* 132 (3): 757–63. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2118>.



Savarese, Gianluigi, Stefania Paolillo, Pierluigi Costanzo, Carmen D'Amore, Milena Cecere, Teresa Losco, Francesca Musella, Paola Gargiulo, Caterina Marciano, and Pasquale Perrone-Filardi. 2012. 'Do Changes of 6-Minute Walk Distance Predict Clinical Events in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension?' *Journal of the American College of Cardiology* 60 (13): 1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>.



Simonneau, Gerald, Robyn J. Barst, Nazzareno Galie, Robert Naeije, Stuart Rich, Robert C. Bourge, Anne Keogh, et al. 2002. 'Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial'. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 165 (6): 800–804. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.6.2106079>.



Sitbon, Olivier, Richard Channick, Kelly M. Chin, Aline Frey, Sean Gaine, Nazzareno Galie, Hossein-Ardeschir Ghofrani, et al. 2015. 'Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension'. *New England Journal of Medicine* 373 (26): 2522–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503184>.



UpToDate. 2023. 'Treprostinil: Drug Information'. 2023. <https://www.uptodate.com/contents/search>.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 17 de junio de 2023	Resultado
Estrategia #1	("treprostiniil"[Supplementary Concept] OR "treprostiniil"[All Fields]) AND ("pulmonary arterial hypertension"[MeSH Terms] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields])) AND (meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR systematicreview[Filter])	43

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2022	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Pulmonary Arterial Hypertension] explode all trees	74
	#2 (pulmonary arterial hypertension):ti,ab,kw	2632
	#3 (Remodulin):ti,ab,kw	17
	#4 ("treprostiniil"):ti,ab,kw	249
	#5 #1 OR #2	2632
	#6 #3 OR #4	249
	#7 #5 AND #6	139

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 29 de abril de 2022	Resultado
Estrategia #1	treprostiniil OR remodulin	12

