



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 013-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE MACITENTAN EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CLASE FUNCIONAL OMS III O IV Y EN RIESGO DE MORTALIDAD INTERMEDIO-BAJO CON FRACASO AL TRATAMIENTO CON BOSENTÁN Y SILDENAFILO

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N.º14-IETSI-ESSALUD-2024

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

Mayo, 2025

EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lucy Jesús Gendrau Castillo – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Fabriccio Jose Visconti López – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Dra. Maritza Rosales Vidal, médico especialista en Cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultora clínica 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 macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafilo. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

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 (IETSI) N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación del macitentan de la eficacia y seguridad de pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafilo.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Maritza Rosales Vidal, médica cardióloga del Servicio de Cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular – INCOR, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico macitentan no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Maritza Rosales Vidal y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Paciente adulto con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional* III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo** con fracaso*** al tratamiento con bosentán y sildenafilo
Intervención	Macitentan y sildenafilo
Comparador	Continuar con bosentán y sildenafilo
Desenlaces	Sobrevida global Eventos adversos Clase funcional* Calidad de vida Distancia en la prueba de caminata de 6 minutos Función ventricular derecha****

*Clase funcional OMS para hipertensión pulmonar: I: no se tiene limitación de la actividad física, especialmente por disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope; no se presenta un nivel de limitación 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 limitación moderada de la actividad física, no tiene síntomas en reposo, pero la actividad física mínima provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope; IV: es incapaz de desarrollar cualquier actividad física y puede presentar signos de insuficiencia derecha incluso en reposo. La disnea y la fatiga pueden estar presentes en reposo y aumentan con cualquier esfuerzo.

**Según la clasificación de la Evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la Guía ESC/ERS 2022 (modelo de cuatro estratos).

***Definido por no lograr alcanzar un riesgo bajo de muerte según la escala funcional

****Evaluación de alguno de los siguientes parámetros: TAPSE: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; RVLS: Strain longitudinal del ventrículo derecho; RVFAC: Cambio del área fraccional del ventrículo derecho; RVEF: Fracción de eyecisión del ventrículo derecho; RIMP: Índice de rendimiento miocárdico del ventrículo derecho; RAA: Área auricular derecha; RAAI: Índice del área de aurícula derecha

II. ASPECTOS GENERALES

Los aspectos generales de la HAP se han descrito previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2021) y en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027-DETS-IETSI-2023 (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2023). Las cifras actuales sugieren que la HAP afecta aproximadamente a 6 personas por cada millón de adultos cada año, mientras que su prevalencia oscila entre 49 y 55 casos por millón de adultos (Hooper et al., 2016). Aunque previamente se consideraba una enfermedad más frecuente en mujeres jóvenes, investigaciones recientes han demostrado que en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades, la distribución entre hombres y mujeres es más equilibrada (Leber et al., 2021). Entre las principales causas de la HAP, la enfermedad cardíaca izquierda ocupa el primer lugar, seguida de patologías pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Leber et al., 2021). Entre las manifestaciones clínicas de la HAP, la disnea es el síntoma principal, seguido de fatiga, hemoptisis, palpitaciones, mareos y episodios de síncope (Leber et al., 2021).

El manejo terapéutico de la HAP se basa en una evaluación del riesgo de mortalidad, que considera diversos parámetros clínicos, funcionales y hemodinámicos, además de la función ventricular derecha (Leber et al., 2021). Existen múltiples herramientas para la estratificación del riesgo, siendo las más utilizadas las tablas de riesgo de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Respiratory Society* (ERS) publicada en 2022. En su última versión, la ESC/ERS propuso una herramienta de estratificación del riesgo en pacientes durante el seguimiento. Esta clasificación divide a los pacientes en un modelo de cuatro estratos (riesgo bajo, intermedio-bajo, intermedio-alto y alto) basado en la escala funcional de la OMS, la prueba de caminata de 6 minutos de duración y el péptido natriurético de tipo B/fracción N-terminal del propéptido natriurético de tipo B (BNP/NT-proBNP) (Humbert et al., 2022). Este modelo ha reportado que las tasas de mortalidad observadas a un año en los cuatro estratos de riesgo fueron del 0 al 3 %, del 2 al 7 %, del 9 al 19 % y del 20 % o más, respectivamente (Humbert et al., 2022). Además, otros factores como la clase funcional de la OMS y los niveles de biomarcadores como el BNP o NT-proBNP han sido identificados como predictores fiables de supervivencia en distintas escalas de riesgo (Benza et al., 2021).

Dado que la HAP genera síntomas incapacitantes y conlleva un mal pronóstico en ausencia de tratamiento, su abordaje terapéutico busca aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y enlentecer la progresión de la enfermedad (Boucly et al., 2017). La elección del tratamiento farmacológico se adapta a cada paciente según la severidad de la enfermedad, sus características individuales y la respuesta a la terapia (Hassoun, 2021). Entre las opciones terapéuticas disponibles se incluyen análogos de prostaciclina (como epoprostenol y treprostinal), antagonistas de los receptores de endotelina

(bosentán, ambrisentán, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil, tadalafil) y agonistas del receptor de prostaciclina (selexipag) (Hassoun, 2021).

En el contexto de EsSalud, las terapias dobles y triples (Inhibidores de la endotelina y/o análogos de la prostaciclina) sólo se encuentran disponibles en pacientes con HAP con fracaso de tratamiento y no como primera alternativa, como en la actualidad se recomienda en guías internacionales (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2024). En lo que respecta a los dictámenes de IETSI, los pacientes adultos con HAP en clase funcional II, III y IV cuentan con sildenafil, incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; bosentán, aprobado en casos de fracaso terapéutico o intolerancia a la terapia con sildenafil (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2022b); macitentan, aprobado en casos de clase funcional II y III con fracaso al sildenafil en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2022a); e iloprost, aprobado en casos de clase funcional II, III y IV, con fracaso a sildenafil más bosentán (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación, 2021). Estas aprobaciones previamente señaladas no especifican el nivel de riesgo.

Los especialistas de EsSalud sugieren que el macitentan podría mejorar desenlaces clínicos de interés como sobrevida global, eventos adversos, clase funcional, calidad de vida, distancia en la prueba de caminata de 6 minutos y función ventricular derecha en pacientes adultos con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafil. En este contexto, ante la ausencia del macitentan en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de macitentan de la eficacia y seguridad de paciente adulto con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafil.

El macitentan es un antagonista de los receptores de endotelina y se usa para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria sintomática en pacientes clasificados como clase funcional II a III según la OMS (Food and Drug Administration, 2025). Este medicamento se presenta en forma de tabletas para administración oral y se prescribe en una dosis habitual de 10 mg una vez al día, pudiendo tomarse con o sin alimentos. Su uso está restringido a prescripción médica y debe ser supervisado por un especialista con experiencia en el manejo de la HAP, siendo utilizado principalmente en entornos hospitalarios. El tratamiento debe suspenderse si se observan incrementos persistentes en los niveles de enzimas hepáticas, si estos exceden el doble del límite superior normal de bilirrubina, o si aparecen síntomas de daño hepático (Food and Drug Administration, 2025). Una vez que los niveles de enzimas hepáticas se normalicen, el tratamiento puede reanudarse, excepto si persisten síntomas de lesión hepática (Food and Drug Administration, 2025). Debido a su potencial para causar daño fetal, está contraindicado en mujeres embarazadas; por ello, las mujeres en edad fértil deben emplear métodos

anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta un mes después de su finalización (Food and Drug Administration, 2025). Además, se debe confirmar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante el mismo, y un mes después de su interrupción. También está contraindicado durante la lactancia, en casos de hipersensibilidad al macitentan o a cualquier componente de la formulación, en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis), o en aquellos con niveles de alanina transaminasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) superiores a tres veces el límite superior normal (Food and Drug Administration, 2025).

La *Food and Drug Administration* (FDA, según sus siglas en inglés) aprobó el uso de macitentan en 2013 en los pacientes con HAP (Grupo 1) para retrasar la progresión de la enfermedad (muerte, inicio de prostanoïdes intravenosos), o empeoramiento clínico (disminución de la distancia recorrida en seis minutos, empeoramiento de los síntomas de la HAP y necesidad de tratamiento adicional para la HAP), mientras que la *European Medicines Agency* (EMA, según sus siglas en inglés) ha aprobado su uso como monoterapia o en combinación y está indicado para el tratamiento a largo plazo de la HAP en pacientes adultos de clase funcional II a III de la OMS (European Medicines Agency, 2013; Food and Drug Administration, 2025). En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado su comercialización vigente hasta el 2029 para pacientes adultos según las mismas indicaciones que la FDA (DIGEMID, 2017). En la Tabla 2 se describe el registro sanitario y los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de macitentan

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
MACINTA	EE09402	TECNOFARMA S.A.	10 mg	01/2026
RICENTAN	EE11976	ELEA PERU S.A.C.	10 mg	08/2029
MACITENT	EE12147	MSN LABS PERU S.A.C.	10 mg	11/2028
OPSUMIT	EE12378	J&J PRODUCTOS MEDICOS & FARMACEUTICOS DEL PERU S.A.	10 mg	02/2029

Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 17 marzo de 2025).

Según el código SAP de la tecnología (010400137), el costo de la tableta de 10 mg en el año 2025 fue de aproximadamente S/ 250. Se muestran los costos estimados del tratamiento con macitentan por paciente en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con macitentan

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada	Costo Diario	Costo anual
Macitentan 10mg	S / 250	10 mg una vez al día*	S/ 250	S/ 91 250

* Segundo ficha técnica de DIGEMID.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafile.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafile.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC) y 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). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de macitentan y sildenafile versus continuar con bosentán y sildenafile en la población de interés. Ante la ausencia ECA fase III, se amplió la búsqueda a ECA fase II o estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO o a pacientes con HAP.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la

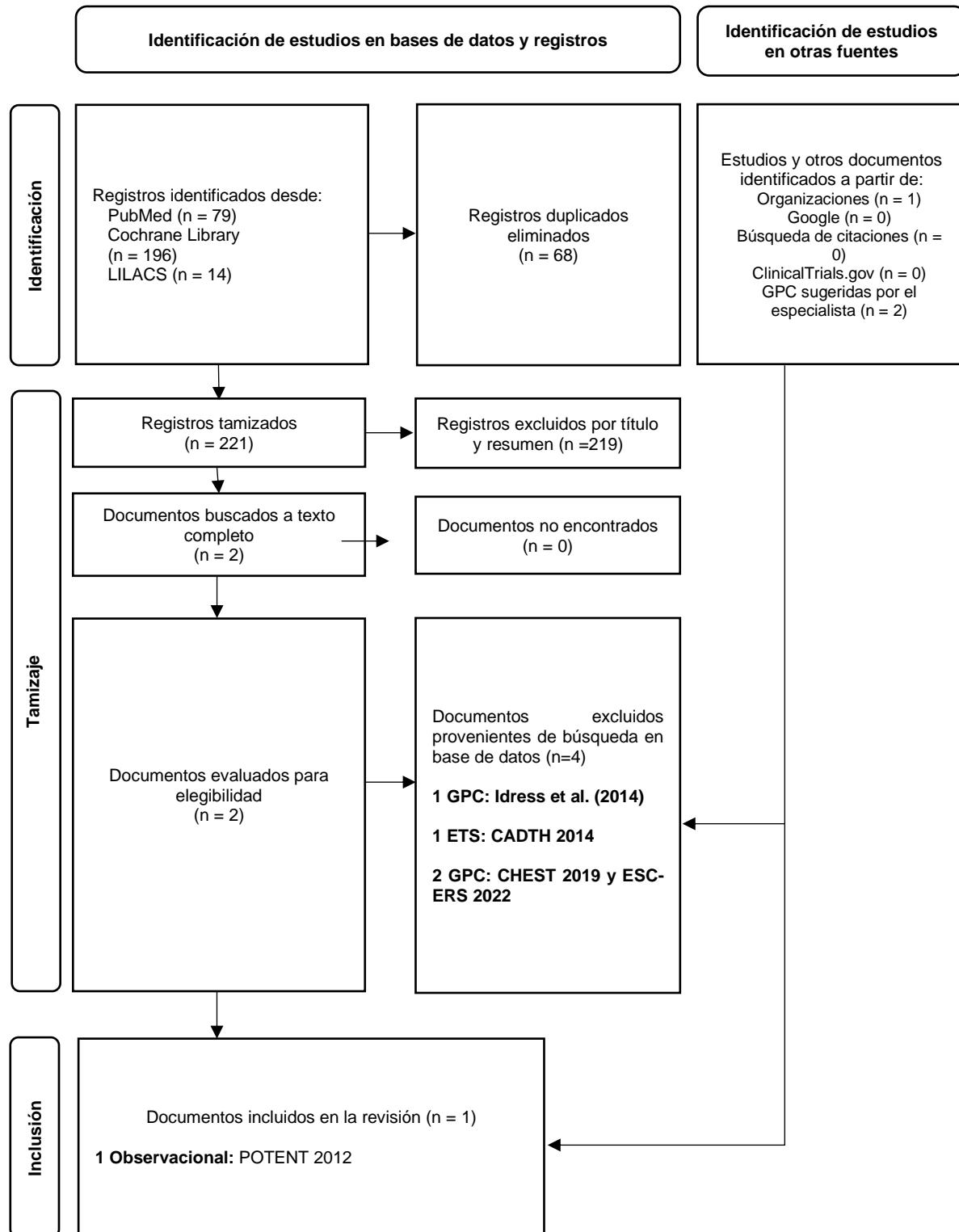
segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujo de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; EC: Ensayo clínico; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyó un estudio observacional, POTENT 2012 (Aldalaan et al., 2022), para la evaluación de esta PICO. No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto al estudio observacional incluido, de tipo antes-después, no controlado, y prospectivo (Aldalaan et al., 2022). Los pacientes se reclutaron entre el 22 de octubre de 2014 y el 23 de julio de 2018. La última visita de seguimiento tuvo lugar el 3 de diciembre de 2019. Los criterios de selección fueron: (1) adultos mayores de 18 años diagnosticados con HAP de diversos tipos (idiopática/heredable, asociada a cardiopatías congénitas, relacionada con enfermedades del tejido conectivo, o enfermedad veno-oclusiva pulmonar / hemangiomatosis capilar pulmonar). Estos diagnósticos se basaron en las directrices actuales de OMS y ERS/ESC y en los resultados del cateterismo cardíaco derecho, que debía mostrar una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg, una presión capilar pulmonar enclavada menor a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar mayor a 3 unidades de Wood; (2) pacientes en clases funcionales I y II de la OMS, así como algunos en clase III que estaban estables y rechazaron el tratamiento intravenoso; (3) se consideró a aquellos que podían caminar entre 165 y 400 metros en 6 minutos; y, (4) aquellos que llevaban al menos 3 meses en terapia combinada, incluyendo bosentán 250 mg. Por otro lado, se excluyó a los pacientes en clase funcional IV de la OMS y a las mujeres embarazadas, ya que sus condiciones demandaban un manejo más intensivo o especializado.

Los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión participaron en el estudio y se les modificó el tratamiento, reemplazando bosentán por macitentan, con el fin de alcanzar los criterios de bajo riesgo establecidos. Se les permitió seguir utilizando otros medicamentos que formaban parte de su tratamiento base. Las evaluaciones iniciales se realizaron mientras los pacientes aún tomaban bosentán, el cual se suspendió el mismo día en que se administró la primera dosis de macitentan. Se mantuvieron los demás fármacos de la terapia combinada previa, así como otras medidas de apoyo. La dosis inicial de macitentan fue de 10 mg al día. El seguimiento se organizó según la práctica clínica estándar, con visitas programadas cada 3 meses, aunque podían ser más frecuentes si la situación clínica del paciente lo requería. Los desenlaces evaluados fueron: escala de fatiga de Borg, distancia en la prueba de caminata de 6 minutos, péptido natriurético tipo B, parámetros hemodinámicos y parámetros de seguridad (hemoglobina, hematocrito, ácido úrico, bilirrubina total, alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST], gamma-glutamil transferasa [GGT], fosfatasa alcalina, urea y creatinina).

El estudio reclutó a 50 pacientes diagnosticados con HAP que estaban bajo tratamiento con bosentán, ya sea como monoterapia o en combinación con otros fármacos. Se

reclutaron pacientes con HAP idiopática/heredable (24 casos), HAP asociada a cardiopatías congénitas (19 casos), HAP relacionada con enfermedades del tejido conectivo (5 casos) y enfermedad veno-oclusiva pulmonar/hemangiomatosis capilar pulmonar (2 casos). Entre los pacientes con cardiopatías congénitas, tres habían sido intervenidos quirúrgicamente, dos tras una reparación de tetralogía de Fallot y uno después de una reconstrucción de la arteria pulmonar con colocación de un homoinjerto pulmonar. La edad promedio al diagnóstico fue de 35 ± 11 años, y más de la mitad de los pacientes (52,0%) estaban en las clases funcionales I o II de la OMS. La mayoría de los participantes eran mujeres (78%).

Un año después del cambio, el 26% de los pacientes cambiaron de clase funcional III/IV de la OMS a clase funcional II/III. Se reportó que la probabilidad de que un paciente estuviera en clase funcional III/IV de la OMS disminuyó de $0,41 \pm 0,09\%$ a $0,11 \pm 0,04\%$, desde el inicio del estudio hasta el mes número 12 ($p = 0,002$). La media [desviación estándar] de la distancia en la prueba de caminata de 6 minutos aumentó unos 34 m (327,8 [16,7] m al inicio frente a 361,7 [16,4] m al mes número 12, $p = 0,006$), con un cambio medio significativo a lo largo del tiempo (12,63 [11,69] m al mes 3 frente a 40,75 [12,57] m al mes 12, $p = 0,002$). Para el análisis del presente dictamen no se consideraron parámetros hemodinámicos reportados en este ensayo, debido a que no fueron priorizados en la PICO de interés. A los 3, 6, 9 y 12 meses, se observaron eventos de empeoramiento clínico en un total de 3, 9, 9 y 9 pacientes, respectivamente. Estos pacientes comenzaron otros tratamientos para la HAP que no eran intravenosos/subcutáneos (8 casos) o iniciaron terapia con prostanoïdes intravenosos/subcutáneos (1 caso), mientras que 7 pacientes requirieron hospitalización debido a complicaciones relacionadas con la HAP. De los pacientes que iniciaron otros tratamientos, 4 terminaron hospitalizados. No se reportaron casos de trasplante de pulmón, septostomía auricular o fallecimientos. Durante el período de estudio, no hubo abandonos, ya que todos los pacientes asistieron a las cuatro visitas programadas.

Este estudio observacional presenta algunas limitaciones metodológicas que afectan la validez de sus conclusiones. Se debe considerar que este estudio presenta una muestra pequeña, donde, además, del total de pacientes evaluados (50 pacientes con HAP), 48% fueron de clase funcional III (un criterio de exclusión fue ser de clase funcional 4) y un 60% tuvieron una terapia previa con bosentán y sildenafilo. No hay sub análisis específico para los pacientes con clase funcional III o para aquellos con terapia previa con bosentán y sildenafilo. Además, si bien el estudio reporta una reducción en la proporción de pacientes en clase funcional III, pasando del 48% al 22% en 12 meses, esta estimación se basa en un modelo estadístico aditivo generalizado mixto con distribución binomial, que permite evaluar la tendencia general, pero no informa directamente sobre las transiciones individuales. Dado que no se reportan los flujos de cambio específicos, no es posible afirmar cuántos de los pacientes que estaban en clase III al inicio realmente mejoraron, ni si algunos pacientes inicialmente en clase I o II empeoraron hacia clase III. Esta falta de datos emparejados o de análisis por subgrupos

reduce la capacidad del estudio para atribuir con claridad un efecto positivo del tratamiento sobre la clase funcional en el subgrupo de interés definido por la PICO. Por otro lado, si bien la mejora de la prueba de la caminata a los 6 minutos fue estadísticamente significativa, y tuvo un cambio clínicamente relevante al alcanzar los 34 metros con respecto al inicio del estudio, superando el umbral de relevancia clínica de 33 metros (Moutchia et al., 2023), el estudio no tuvo cegamiento ni grupo de comparación. Lo anterior puede introducir un sesgo de detección al existir la posibilidad de que los evaluadores la hayan influido inadvertidamente en el rendimiento de los pacientes para que estos recorran una mayor distancia en la prueba de caminata mediante una mayor motivación verbal, fenómeno conocido como efecto del aliento (Guyatt et al., 1984).

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) La HAP es una enfermedad poco frecuente, lo que implica que la población objetivo de este dictamen constituida por pacientes en clase funcional III o IV, con riesgo intermedio-alto o alto de mortalidad y con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafilo, es limitada. Esta característica restringe la evidencia disponible proveniente de GPC, RS, ETS y ECA; 2) No existe evidencia disponible de estudios primarios con diseños aleatorizados y controlados que respondan de forma específica a la pregunta PICO planteada, por lo que se incluyó un estudio observacional tras ampliar los criterios de selección; 3) La única evidencia incluida corresponde a un estudio de diseño observacional de tipo antes-después, con un tamaño de muestra reducido, y baja calidad metodológica. En este estudio el criterio de fracaso al tratamiento fue el haber usado al menos 3 meses bosentán, lo que no necesariamente refleja un fracaso terapéutico según los criterios previamente estipulados por el IETSI, que lo define como la imposibilidad de alcanzar un riesgo bajo de muerte según el modelo de cuatro estratos durante el seguimiento. Además, el estudio excluyó a pacientes con clase funcional IV y no consideró el riesgo de mortalidad intermedio-bajo, lo que limita su aplicabilidad en el contexto actual de EsSalud; 5) Respecto a los desenlaces, se encontró una mejora estadísticamente significativa en la reducción de la clase funcional de III/IV a clase funcional II/III. Sin embargo, el análisis estadístico empleado no permite identificar con claridad los cambios específicos ocurridos en los pacientes que al inicio se encontraban en clase funcional III, que es precisamente el subgrupo de interés según la PICO de este dictamen. Por otro lado, si bien el desenlace de la distancia recorrida en la prueba de caminata en 6 minutos alcanzó significancia estadística, este no es un desenlace validado como predictor de resultados clínicos a largo plazo. En este sentido, es importante destacar que la Guía de Práctica Clínica (GPC) del IETSI incluye esta prueba únicamente como parte del monitoreo, y establece que se considera fallo terapéutico cuando no se alcanza un riesgo de mortalidad bajo; 6) Actualmente, no se dispone de evidencia que respalde la superioridad de la combinación macitentan-sildenafil frente a bosentán-sildenafil en términos de desenlaces clínicamente relevantes como la sobrevida global, la incidencia de eventos adversos, la calidad de vida y la función ventricular derecha; 7) En el contexto de EsSalud, el medicamento iloprost ha sido aprobado para pacientes en clases

funcionales II, III y IV que han presentado fracaso al tratamiento con sildenafilo más bosentán, por lo que representa una alternativa disponible para esta población. Este esquema terapéutico se encuentra alineado con las recomendaciones de las guías internacionales, las cuales, ante un fracaso terapéutico, sugieren añadir una nueva clase farmacológica —como los agonistas del receptor de prostaciclina o los estimuladores de la guanilato ciclasa— en lugar de sustituir medicamentos pertenecientes a la misma familia. Si bien dichas guías no han sido consideradas parte del cuerpo formal de evidencia de este dictamen, su concordancia con la práctica vigente en EsSalud refuerza la pertinencia de priorizar opciones ya disponibles que cuentan con mayor respaldo clínico.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-bajo con fracaso al tratamiento con bosentán y sildenafilo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aldalaan, A. M., Saleemi, S. A., Weheba, I., Abdelsayed, A., Aleid, M. M., Alzubi, F., Zaytoun, H., & Alharbi, N. (2022). Prospective clinical assessment of patients with pulmonary arterial hypertension switched from bosentan to macitentan (POTENT). *Pulmonary Circulation*, 12(2), e12083. <https://doi.org/10.1002/pul2.12083>
- Benza, R. L., Kanwar, M. K., Raina, A., Scott, J. V., Zhao, C. L., Selej, M., Elliott, C. G., & Farber, H. W. (2021). Development and Validation of an Abridged Version of the REVEAL 2.0 Risk Score Calculator, REVEAL Lite 2, for Use in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 159(1), 337-346. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>
- Boucly, A., Weatherald, J., Savale, L., Jaïs, X., Cottin, V., Prevot, G., Picard, F., De Groote, P., Jevnikar, M., Bergot, E., Chaouat, A., Chabanne, C., Bourdin, A., Parent, F., Montani, D., Simonneau, G., Humbert, M., & Sitbon, O. (2017). Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, 50(2), 1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
- DIGEMID. (2017). *FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO OPSUMIT®*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2019/EE06888_FT_V01.pdf
- European Medicines Agency. (2013). *Opsumit*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opsumit-epar-product-information_en.pdf
- Food and Drug Administration. (2025). *OPSUMIT safely and effectively*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/204410s029lbl.pdf
- Guyatt, G. H., Pugsley, S. O., Sullivan, M. J., Thompson, P. J., Berman, L., Jones, N. L., Fallen, E. L., & Taylor, D. W. (1984). Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax*, 39(11), 818-822. <https://doi.org/10.1136/thx.39.11.818>
- Hassoun, P. M. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2361-2376. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348>
- Hooper, M. M., Humbert, M., Souza, R., Idrees, M., Kawut, S. M., Sliwa-Hahnle, K., Jing, Z.-C., & Gibbs, J. S. R. (2016). A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(4), 306-322. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00543-3)
- Humbert, M., Kovacs, G., Hooper, 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., ... Wort, S. J. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehac237>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2021). *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012-DETS-IETSI-2021*. https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2021/06/DICT_012_DETS_2021.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2022a). Dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria n.º 036-dets-ietsi-2022 eficacia y seguridad del tratamiento combinado con macitentan y sildenafile en pacientes con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional ii a iii con fracaso al sildenafile en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2022/10/DICT.-036-DETS-2022.pdf>
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2022b). *Pacientes menores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar de clase funcional II, III o IV con fracaso al sildenafile en monoterapia*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp->

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 013-DETS-IETSI-2025
EFICACIA Y SEGURIDAD DE MACITENTAN EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR
CLASE FUNCIONAL OMS III O IV Y EN RIESGO DE MORTALIDAD INTERMEDIO-BAJO CON FRACASO AL TRATAMIENTO CON
BOSENTÁN Y SILDENAFILO

- content/uploads/2022/11/DICT.-041-DETS-2022.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2023). *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 027- DETS-IETSI-2023.* https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2023/06/DICT.-027-DETS-2023_compressed.pdf
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. (2024). *Guía de práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial pulmonar: Guía en versión extensa.* <https://ietsi.essalud.gob.pe/wp-content/uploads/2024/12/GPC-Hipertension-Arterial-Pulmonar-version-extensa.pdf>
- Leber, L., Beaudet, A., & Muller, A. (2021). Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulmonary Circulation*, 11(1), 1-12. <https://doi.org/10.1177/2045894020977300>
- Moutchia, J., McClelland, R. L., Al-Naamani, N., Appleby, D. H., Blank, K., Grinnan, D., Holmes, J. H., Mathai, S. C., Minhas, J., Ventetuolo, C. E., Zamanian, R. T., & Kawut, S. M. (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), 1070-1079. <https://doi.org/10.1164/rccm.202208-1547OC>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
Estrategia	#1 (Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR "Lung Hypertension"[tiab:~2] OR "Pulmonary Hypertension"[tiab:~2] OR PAH[tiab]) AND (Macitentan[nm] OR Macitentan[tiab] OR Opsumit[tiab] OR Actelion[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]))	79

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
Estrategia	Fecha de búsqueda: 23 de febrero de 2025	
#1	MH Hypertension, Pulmonary	338
#2	(Lung NEAR/2 Hypertension):ti,ab,kw	273
#3	(Pulmonary NEAR/2 Hypertension):ti,ab,kw	4676
#4	PAH:ti,ab,kw	1705
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5555
#6	MH Macitentan	3
#7	Macitentan:ti,ab,kw	222
#8	Opsumit:ti,ab,kw	25
#9	Actelion:ti,ab,kw	68
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	286
#11	#5 AND #10	196

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
Estrategia	Fecha de búsqueda: 23 de febrero de 2025	
#1	((mh:(hypertension, pulmonary) OR (lung hypertension) OR (pulmonary hypertension) OR (pulmonary arterial hypertension) OR (hipertension pulmonar) OR (hipertensión arterial pulmonar) OR (hipertensão pulmonar) OR (hipertensão arterial pulmonar)) AND ((macitentan) OR (opsumit) OR (actelion))) AND db:(“BRISA” OR “LILACS”) AND instance:“lilacsplus”	14