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.° 015-DETS-IETSI-2025

EFICACIA Y SEGURIDAD DE TREPROSTINIL EN COMBINACIÓN CON SILDENAFILO MÁS BOSENTÁN O MACITENTAN EN PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR CLASE FUNCIONAL OMS III O IV Y EN RIESGO DE MORTALIDAD INTERMEDIO-ALTO O ALTO

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.°14-IETSI-ESSALUD-2024

EsSalud
Firmado digitalmente por GENDRAU CASTILLO Lucy Jesus FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 30.05.2025 14:42:35-0500

EsSalud
Firmado digitalmente por SAM ZAVALA Silvana Yanire FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 30.05.2025 16:34:59-0500

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

EsSalud

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

EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.

2. Lucy Jesus Gendrau Castillo – sub gerente, 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

- Dr. Oscar Aguirre Zurita, médico especialista en cardiología del Instituto Nacional Cardiovascular - INCOR - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y consultores clínicos 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 en combinación con sildenafilo más bosentán o macitentan en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 015- 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-ESSALUD2024, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de treprostinil adicionado a sildenafilo más bosentán o macitentan, en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional Organización Mundial de la Salud (OMS) III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento con sildenafilo y bosentán o macitentan.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. 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 treprostinil 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 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 el especialista

Población	Paciente adulto con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS* III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso** al tratamiento con sildenafilo y bosentán o macitentan
Intervención	Treprostinil con sildenafilo y bosentán o macitentan
Comparador	Continuar con sildenafilo y bosentán o macitentan
Desenlace	Sobrevida global Eventos adversos Capacidad funcional Calidad de vida Hospitalización y/o atenciones por emergencia Función del ventrículo derecho***

*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 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.
**Definido por no alcanzar un riesgo bajo, según la clasificación de los cuatro estratos de la evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la guía ESC/ERS 2022.
***Parámetros a ecocardiográficos a evaluar: área de aurícula derecha, área de ventrículo derecho, fracción de acortamiento de ventrículo derecho (FAC), desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo (TAPSE).

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 (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 estimaciones actuales indican que la incidencia de la HAP es de aproximadamente 6 casos por millón de adultos y la prevalencia es de alrededor de 49 a 55 casos por millón de adultos (Hoeper et al., 2016). Si bien se pensaba que afectaba mayormente a mujeres jóvenes, estudios recientes revelan una distribución más equitativa entre géneros en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades (Leber et al., 2021). La principal causa de la HAP es enfermedad cardíaca izquierda, seguida de la enfermedad pulmonar, en particular la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Lau et al., 2017). El síntoma característico de la hipertensión pulmonar es la disnea; no obstante, también se pueden informar síntomas inespecíficos, como hemoptisis, fatiga, palpitaciones, mareos y síncope (Lau et al., 2017). A medida que avanza la enfermedad, se manifiestan síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, como aumento de peso, edema, distensión abdominal y ascitis (Lau et al., 2017).

El tratamiento de la HAP implica un enfoque basado en el riesgo de mortalidad, que tiene en cuenta parámetros clínicos, funcionales, de ejercicio, hemodinámicos y de función ventricular derecha (Lau et al., 2017). Múltiples estudios muestran que este enfoque de tratamiento debe basarse en una evaluación metódica inicial del riesgo de mortalidad y un seguimiento para predecir la sobrevida o la supervivencia libre de eventos (Boucly et al., 2017). Existen múltiples herramientas clave de estratificación del riesgo, una de las más usadas es la tabla de riesgo de las directrices *European Society of Cardiology* (ESC) / *European Respiratory Society* (ERS) de 2022 que clasifica a los pacientes según la mortalidad estimada a 1 año en las categorías de riesgo bajo (<5 %), intermedio (5 % a 20 %) y alto (>20 %) (Humbert et al., 2022). Por otro lado, otras herramientas como la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el BNP (o NT-proBNP) son, según algunos estudios, los predictores de sobrevida más sólidos en todas las puntuaciones de riesgo (Benza et al., 2021).

La HAP ocasiona síntomas debilitantes y un mal pronóstico si no se trata (Boucly et al., 2017). El objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas, mejorar la capacidad de ejercicio y retrasar la progresión de la enfermedad (Boucly et al., 2017). La farmacoterapia de la HAP requiere un enfoque personalizado, con una selección del tratamiento guiada por la gravedad de la enfermedad, las características del paciente y la respuesta terapéutica (Hassoun, 2021). Las clases de fármacos utilizados en el tratamiento de esta afección incluyen análogos de prostaciclina (PCA) (por ej. epoprostenol, treprostinil), antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA) (por

ej. bosentán, ambrisentan, macitentan), inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) (por ej. sildenafilo, tadalafilo), agonistas del receptor de prostaciclina (por ej. selexipag), entre otros (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 hipertensión arterial pulmonar 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 cuanto a los dictámenes de IETSI, los pacientes adultos con HAP en clase funcional II, III y IV cuentan con sildenafilo, incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud; bosentán, aprobado en casos de fracaso terapéutico o intolerancia a la terapia con sildenafilo; macitentan, aprobado en casos de clase funcional II y III con fracaso al sildenafilo en monoterapia y con contraindicación al uso del bosentán; e iloprost, aprobado en casos de clase funcional II, III y IV, con fracaso a sildenafilo más bosentán. Sin embargo, las aprobaciones anteriormente señaladas no especifican el tipo de riesgo de mortalidad. Además, aquellos pacientes que no responden al tratamiento combinado con sildenafilo y bosentán o macitentan enfrentan una falta de alternativas terapéuticas en nuestra institución.

Los especialistas de EsSalud sugieren que el treprostinil podría mejorar desenlaces clínicos de interés como sobrevida global, eventos adversos, capacidad funcional, calidad de vida, hospitalización y/o atenciones por emergencia y la función del ventrículo derecho en pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento con sildenafilo y bosentán o macitentan. Previamente IETSI realizó una evaluación de treprostinil en pacientes con HAP clase funcional III, en el cual se concluyó que no existía evidencia para aprobar su uso. No obstante, los médicos especialistas consideran que el treprostinil podría ofrecer un beneficio clínico en aquellos pacientes con HAP con las características particulares de clase funcional III o IV y el riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto. En este contexto, ante la ausencia del treprostinil en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) y el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de treprostinil como terapia adicional para pacientes con diagnóstico de HAP clase funcional OMS III o IV y en riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto con fracaso al tratamiento con sildenafilo y bosentán o macitentan.

El Treprostinil es un análogo de la prostaciclina que actúa como vasodilatador, inhibe la agregación plaquetaria y reduce la proliferación vascular. Se administra principalmente por vía subcutánea o intravenosa en infusión continua, aunque también existe en formulaciones inhaladas y orales (Kumar et al., 2016). La *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de treprostinil en 2002 en los pacientes con HAP para disminuir los síntomas asociados al ejercicio (Food and Drug Administration, 2023), mientras que la

European Medicines Agency (EMA) no ha aprobado su uso. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha aprobado su comercialización vigente hasta el 2026 para pacientes adultos para reducir los síntomas asociados al ejercicio o para reducir la tasa de deterioro clínico en pacientes que están en transición de epoprostenol, siendo la dosis recomendada 1,25 ng/kg/min vía subcutánea (DIGEMID, 2022). En la Tabla 2 se describe el registro sanitario y los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de treprostinil

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia
Remodulin®	EE03484	FERRER FARMA PERU S.A.	20 mg/20 mL	07/2026
Remodulin®	EE03244	FERRER FARMA PERU S.A.	50 mg/20 mL	06/2026
Remodulin®	EE03242	FERRER FARMA PERU S.A.	100 mg/20 mL	06/2026
Remodulin®	EE03258	FERRER FARMA PERU S.A.	200 mg/20 mL	06/2026

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: 1 noviembre de 2024).

Ante la ausencia de datos sobre el costo de treprostinil tanto en el sistema SAP de EsSalud como en el observatorio de precios de DIGEMID, se procedió a investigar los valores comerciales de este medicamento en mercados internacionales. Según el portal web de Kairos[1], el costo de la solución inyectable de Remodulin en Argentina es de aproximadamente $ 29,746,987.41 pesos argentinos por 1 mg/mL por 20 mL (Kairos, 2024). Esto es equivalente a S/.113,047.68 soles peruanos (tasa de cambio a soles peruanos = 0.0038, fecha 06 de noviembre de 2024). Los costos estimados del tratamiento con treprostinil por paciente se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Costos estimados del tratamiento con treprostinil

Tratamiento	Precio por Unidad*	Dosis recomendada	Costo Diario	Costo anual
Remodulin® (Treprostinil) 1 mg/ mL	S / 113,047.68	1,25 ng/kg/min vía subcutánea**	S/ 712.2***	S/259, 953

* Por cada frasco de 1 mg/mL por 20 mL. Precio obtenido de https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/ (Kairos 2024)

** Según ficha técnica de DIGEMID. Asimismo, la velocidad de infusión se aumentará en incrementos de 1,25 ng/kg/min por semana durante las primeras cuatro semanas del tratamiento y seguidamente 2,5 ng/kg/min por semana durante el resto de la infusión, según la respuesta clínica.

*** Calculado con una dosis de 1,25 ng/kg/min para un paciente de 70 kg durante 24 horas. Se calculó la dosis total por día (0.126 mg/día). Posteriormente, se calculó el costo cada mg de treprostinil dividiendo el costo total del frasco (S/ 113,047.68) entre su contenido en mg (20 mg). Finalmente, se multiplicó el costo de cada mg de treprostinil por la dosis diaria de 0.126 mg por el costo por mg, resultando en un total de S/ 712.20.

[1] https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/

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

III. METODOLOGÍA

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

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 Agengy 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 treprostinil con sildenafilo y bosentán o macitentan versus continuar con sildenafilo y bosentán o macitentan 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. Al no identificarse estudios con estas características, se optó por ampliar los criterios de selección e incluir ECA fase III con una población más amplia, específicamente pacientes adultos con diagnóstico de HAP en clase funcional OMS III o IV. 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 especifica de la PICO o a pacientes con HAP HAP en clase funcional III o IV.

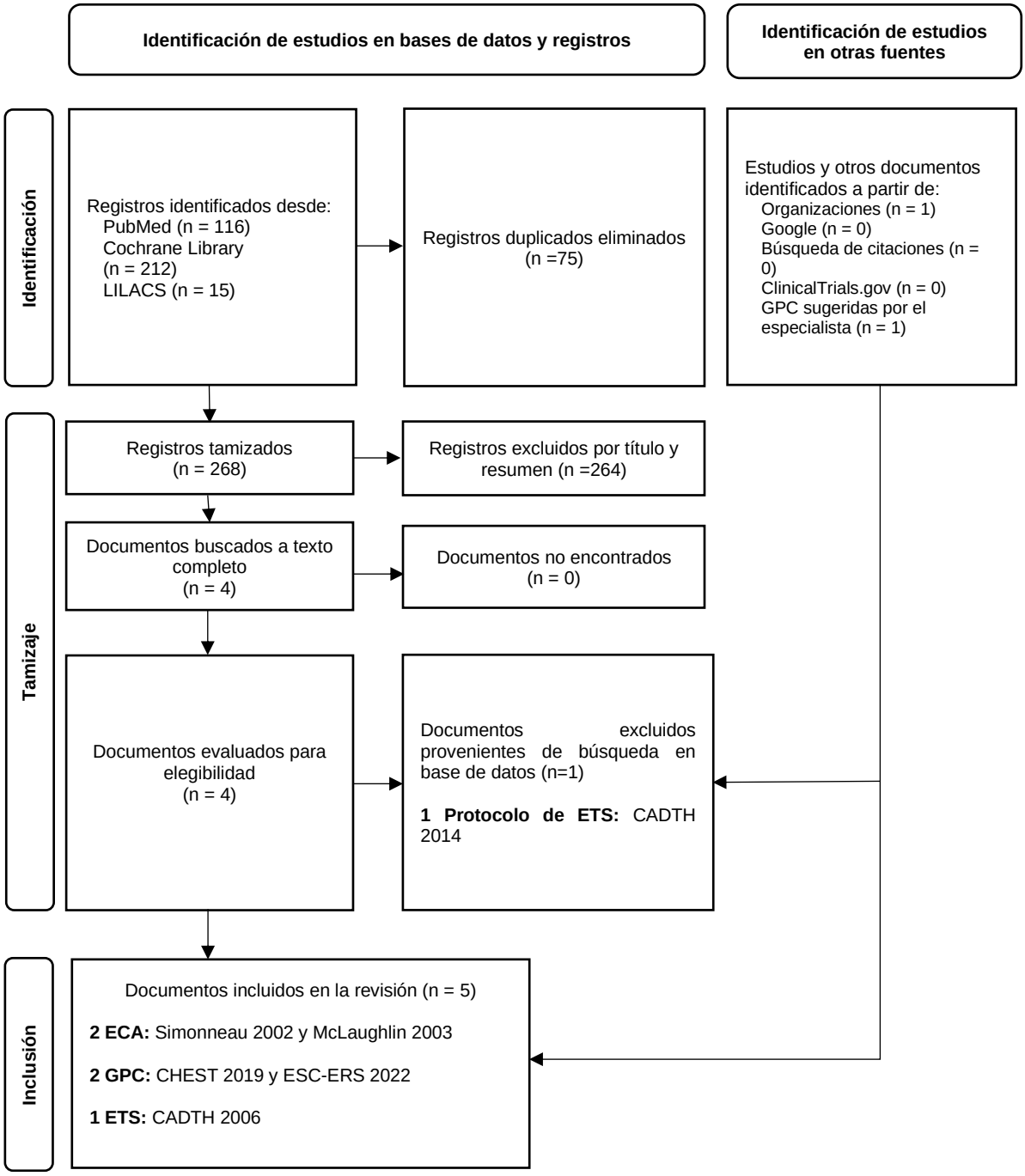
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (https://new.rayyan.ai/reviews) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por 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 flujograma 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; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; 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 incluyeron dos GPC elaboradas por la *American College of Chest Physicians* (CHEST) (Klinger et al., 2019) y por el grupo de trabajo de la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* (ESC/ ERS) (Humbert et al., 2022), una ETS (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2006) y dos ECA (McLaughlin et al., 2003; Simonneau et al., 2002). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de CHEST 2019 (Klinger et al., 2019) es una actualización de la versión publicada el 2014 y fue desarrollada por el Colegio Estadounidense de Médicos Torácicos y un grupo de expertos sobre farmacoterapia para el diagnóstico y manejo de pacientes con HAP. Así, la guía señala que para los pacientes con HAP clase funcional III o IV de la OMS con un estado clínico inaceptable o en deterioro a pesar de una terapia específica para HAP establecida con dos clases de farmacoterapia para HAP, se sugiere agregar una tercera clase de terapia para HAP (Recomendación 70: Declaración basada en consenso no calificada[2]).

Es importante considerar que la sugerencia de la GPC no es específica para la administración de treprostinil, sino que se enfoca en la adición de una tercera clase de terapia sin especificar cuál. Además, la GPC no indica si el tratamiento debe mantenerse como terapia dual o convertirse en terapia triple, ni establece qué combinaciones de fármacos deben usarse dentro de cada esquema. Por lo anterior, se deja abierta la posibilidad de elegir entre las opciones disponibles según el contexto clínico del paciente. A pesar de que la sugerencia de la GPC responde parcialmente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se decidió incluirla porque proporciona un marco general para el manejo de pacientes con HAP en estadios avanzados (clase funcional III o IV) que no han respondido adecuadamente a la terapia dual. Esto respalda la necesidad de considerar la adición de una tercera clase de terapia, lo cual es relevante para el alcance de la presente ETS, ya que el treprostinil es una de las opciones disponibles dentro de este enfoque terapéutico.

En el análisis crítico se identificaron fortalezas como la búsqueda sistemática en bases de datos relevantes (MEDLINE y Cochrane Library) para identificar evidencia reciente, utilizando criterios claros de inclusión y exclusión, y el uso de la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE) para evaluar la calidad de la evidencia y gradación de recomendaciones. Además, se desarrollaron recomendaciones de declaraciones basadas en consenso no calificadas mediante una votación utilizando una metodología Delphi modificada para lograr el consenso. Sin embargo, la GPC presenta algunas limitaciones importantes. Si bien la GPC declara que

[2] La evidencia era insuficiente pero aún se requirío una recomendación, por lo que se desarrolló una sugerencia débil y la calificación fue reemplazada por una “Declaración basada en consenso no clasificada”.

en los escenarios donde hubo evidencia insuficiente, se utilizó un proceso de consenso del panel del grupo elaborador, la sugerencia que alcanza la GPC no presenta una explicación o justificación explícita por las que se consideró generar la sugerencia hacia la población de interés. Esta falta de transparencia en la referencia explícita a las fuentes consultadas para el consenso podría limitar la capacidad de los usuarios de la guía para evaluar la solidez de las recomendaciones y sugerencias. Asimismo, la ausencia de validación prospectiva de herramientas de predicción de riesgo de sobrevida en pacientes con HAP podría limitar la aplicabilidad de las recomendaciones. Además, aunque se adoptaron medidas para manejar conflictos de interés, la inclusión de expertos con posibles sesgos relacionados con la industria podría afectar la imparcialidad. No se detalló un plan estructurado para actualizaciones futuras de la misma ni si fue sometida a una revisión externa independiente.

La GPC de ESC/ERS del 2022 (Humbert et al., 2022), fue desarrollada por la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea para el diagnóstico y manejo de pacientes con HAP. La GPC recomienda respecto al tratamiento en pacientes con HAP sin comorbilidades cardiopulmonares que en pacientes que presentan un riesgo intermedio-alto o alto de muerte mientras reciben terapia con ERA / inhibidores PDE5, se debe considerar la adición de análogos de prostaciclina intravenosos o subcutáneos y la derivación para evaluación de trasplante pulmonar (Clase de recomendación IIa; Nivel de evidencia C[3]).

Para sustentar la recomendación, la GPC utiliza dos estudios observacionales. El estudio observacional retrospectivo de Olsson et al. (Olsson et al., 2019), analizó a 126 pacientes con HAP que fueron tratados con treprostinil intravenoso como terapia complementaria. Todos los participantes habían recibido previamente otros medicamentos para la HAP, siendo la mayoría (78 %) tratados con terapia combinada doble. Antes de iniciar el tratamiento con treprostinil intravenoso, el 2 % (2 pacientes) se encontraba en un perfil de riesgo bajo, el 79 % (100 pacientes) en un riesgo intermedio, y el 19 % (24 pacientes) en un riesgo alto. Tras el seguimiento, realizado entre 6 y 12 meses después del inicio del treprostinil intravenoso, el 19 % (24 pacientes) fue clasificado como de riesgo bajo. El estudio de Bartolome et al. (2018) es un estudio de cohorte retrospectiva que también se utilizó como base para esta recomendación (Bartolome et al., 2018). El estudio evaluó a pacientes con HAP que recibieron como intervención epoprostenol intravenoso o treprostinil intravenoso/subcutáneo. Sin embargo, el estudio no detalló las terapias previas que los pacientes habían recibido, así como el número de medicamentos utilizados. Además, no se realizaron análisis estratificados para pacientes en clases funcionales III o IV de la OMS, ni para aquellos con riesgo de mortalidad intermedio o alto, lo que limita su aplicabilidad en el contexto específico del revisión presente dictamen.

[3] 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

Es importante señalar que la recomendación de la GPC para pacientes HAP sin comorbilidades cardiopulmonares y que presentan un riesgo intermedio-alto o alto de muerte bajo terapia con ERA/ inhibidores PDE5, está dirigida hacia la incorporación de análogos de prostaciclina intravenosos o subcutáneos que incluyen, pero no se limitan a treprostinil. Además, la GPC no especifica si la terapia de base debía ser necesariamente dual o por monoterapia de ERA o de inhibidores PDE5, por lo que la recomendación incluiría pero no se limitaría a la población de interés del presente dictamen.

En el análisis crítico se encontró que la GPC reportó las estrategias de búsqueda sistemática de la evidencia, basada en un marco PICO definido y utilizó una metodología definida (GRADE) para la evaluación de la calidad y gradación de la evidencia. Además, la GPC indicó que se contó con la participación de expertos multidisciplinarios y pacientes de múltiples países, lo que refuerza su aplicabilidad clínica. Dentro de las limitaciones identificadas destacó que la recomendación de la GPC sobre la adición de análogos de prostaciclina no refleja una vinculación con la evidencia analizada por la GPC. La redacción de la GPC no caracteriza a la terapia de base como necesariamente dual o monoterapia de ERA o de inhibidores PDE5, lo que genera ambigüedad. Si bien en uno de los estudios utilizados por la GPC la mayoría de los pacientes recibían terapia dual previa (Olsson et al.), esto no se refleja de manera explícita en la redacción de la recomendación. Además, solo dos estudios observacionales respaldaron esta recomendación, donde uno utiliza un análisis antes-después (Olsson et al.) y otro que no está directamente relacionado con la población de interés (Bartolome et al.). Esta falta de claridad y la evidencia limitada podrían afectar la solidez y aplicabilidad de la recomendación en la práctica clínica. Otras limitaciones identificadas fueron la falta de declaración sobre las herramientas y los criterios utilizados para evaluar la calidad de los estudios, así como de la descripción del proceso para actualizar las recomendaciones y la validación de herramientas de estratificación del riesgo de mortalidad propuestas tales como la estratificación de riesgo en cuatro niveles. Estas limitaciones podrían afectar la confianza en las recomendaciones ya que la ausencia de criterios claros para evaluar la calidad de los estudios y la falta de validación de las herramientas de estratificación del riesgo de mortalidad introducen incertidumbre sobre la solidez de la evidencia que sustenta las recomendaciones. Además, la falta de un plan estructurado para actualizaciones futuras y la posible influencia de sesgos no declarados podrían disminuir aún más la confiabilidad de las decisiones clínicas derivadas de esta guía.

La ETS de CADTH en 2006 (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health, 2006), hizo una reevaluación del treprostinil debido a que se publicó un nuevo ECA al respecto. El CADTH mantiene su conclusión previa de que no se ha demostrado que el treprostinil fuera costo-efectivo en ningún grupo de pacientes. No obstante, reconociendo la necesidad de alternativas de tratamiento para pacientes con hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades del

colágeno vascular, con clase funcional III o IV, recomendó su incorporación a la lista de medicamentos si los pacientes cumplían con haber fallado en responder a terapias no basadas en prostanoides, y no ser candidatos para la terapia con epoprostenol (complicaciones recurrentes previas con acceso a vía central, incapacidad para manejar el sistema de administración complejo del epoprostenol, o residir en un área sin acceso fácil a atención médica, lo que podría complicar los problemas asociados con una interrupción abrupta de la terapia con epoprostenol).

La ETS de CADTH evaluó cuatro ECA que compararon el treprostinil con placebo, de los cuales dos no fueron incluidos en esta revisión debido a que utilizaban treprostinil intravenoso y habían recibido terapia previa con epoprostenol, características que difieren de la población de interés para este dictamen (Hiremath et al., 2010; Rubenfire et al., 2007). En los dos ECA con mayor número de pacientes (Simonneau 2002 y McLaughlin 2003), el uso de treprostinil se asoció con mejoras estadísticamente significativas en la prueba de prueba de caminata en seis minutos (PC6M). Asimismo, el uso de treprostinil también se asoció con mejoras estadísticamente significativas en medidas de disnea y calidad de vida. Sin embargo, la ETS indica que no hay evidencia robusta que demuestre que el treprostinil mejore la sobrevida.

Es importante señalar que la ETS usó como base para sus recomendaciones a cuatro ECA y consideró que a pesar de encontrarse diferencias estadísticamente significativas de treprostinil contra placebo para la PC6M en dos de los ECA, señalan explícitamente la falta de evidencia sobre el impacto en la sobrevida. Asimismo, señalan la ausencia de estudios que comparen directamente treprostinil con otros tratamientos, lo que limita la capacidad de formular recomendaciones sólidas basadas en comparaciones de eficacia. Además, aunque se analizan aspectos económicos, como el alto costo del tratamiento con treprostinil y sus implicaciones, la falta de consenso sobre la dosis de treprostinil genera incertidumbre en las conclusiones económicas. Finalmente, la ETS recomendó incluir el medicamento dentro del listado a pesar de las limitaciones señaladas e indica que esta tecnología está dirigida a pacientes que no responden a terapias no prostanoides, lo cual abarca un amplio espectro de medicamentos que no necesariamente se ajustan a la población evaluada en el presente dictamen.

Respecto a los ECA incluidos, se analizaron dos estudios, ambos fueron estudios doble ciego en pacientes con HAP con diferentes características. El ECA realizado en 2002 por Simonneau et al., (Simonneau et al., 2002) tuvo un grupo con placebo como comparador y con una duración de 12 semanas en 470 pacientes con HAP grave. El ECA tuvo como criterios de inclusión pacientes con HAP primaria o asociada a enfermedades del tejido conectivo o derivaciones sistémico-pulmonares congénitas, edad entre 8 y 75 años; tener una clase funcional II, III o IV según la escala funcional. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron tener una capacidad de ejercicio inicial de menos de 50 metros o más de 450 metros caminados en 6 minutos, cualquier tipo nuevo de terapia crónica para la hipertensión pulmonar agregada en el último mes, cualquier

medicamento para la hipertensión pulmonar interrumpido en la última semana excepto anticoagulantes y cualquier uso de derivados de prostaglandina en los últimos 30 días.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una infusión continua subcutánea de treprostinil (Remodulin®) junto con tratamiento convencional, o una infusión de placebo junto con la misma terapia convencional, que podría incluir vasodilatadores orales, anticoagulantes, diuréticos y/o digitálicos. La infusión se administró mediante una bomba de micro infusión de presión positiva y el catéter se colocó subcutáneamente en la pared abdominal. El tratamiento con treprostinil comenzó con una dosis de 1.25 ng/kg/min, que se incrementó gradualmente durante las 12 semanas a una dosis máxima de 22.5 ng/kg/min, según la respuesta del paciente y los efectos adversos. El desenlace primario de eficacia fue la capacidad de ejercicio, medida por la PC6M. Como desenlaces secundarios se evaluaron la disnea después de PC6M utilizando la escala de disnea de Borg, la hemodinámica cardiopulmonar medida mediante cateterismo cardíaco derecho, la calidad de vida global según el cuestionario de Minnesota, y la seguridad evaluada con la comparación de eventos adversos entre los grupos.

De los 470 pacientes aleatorizados, 233 fueron asignados al grupo de treprostinil y 237 al de placebo. Se excluyó a un paciente del grupo placebo que no recibió tratamiento. Las características demográficas y hemodinámicas eran similares entre los grupos. La mediana de edad fue de 44.6 años en el grupo de treprostinil y de 44.4 años en el grupo placebo. La mayoría de los pacientes presentaba clase funcional III (82 % y 81 %, respectivamente), más de la mitad de los participantes tenía HAP primaria (58 % en ambos grupos), seguida de HAP asociada a derivaciones congénitas (25 % y 22 %, respectivamente) y a enfermedades del tejido conectivo (17 % y 20 %, respectivamente).

En cuanto al desenlace primario, para los grupos treprostinil y placebo se reportó una mediana (p25; p75) de cambio entre la medición basal y las 12 semanas 10 metros (-24; 47) y 0 metros (- 44; 32), respectivamente, mientras que la diferencia de medianas de cambio entre grupos fue de 16 metros (IC 95 %, 4.4 m a 27.6 m; p = 0.006). En cuanto a los desenlaces secundarios se reportó diferencias significativas para la comparación de los grupos de tratamiento entre el inicio y la semana 12 en la puntuación de disnea de Borg (p <0.001) y en la puntuación de la dimensión física de la escala de calidad de vida (p = 0.006), aunque no para el puntaje global (p = 0.17). En ambos casos, el grupo treprostinil presentó mejoras respecto al grupo placebo. Asimismo, el ECA reportó que hubo mejora significativa en los pacientes tratados con treprostinil en la presión auricular derecha media, la presión arterial pulmonar media, el índice cardíaco, la resistencia vascular pulmonar y la saturación de oxígeno venoso mixto, comparado con placebo. Sin embargo, el estudio no presentó ni las medidas de resumen ni pruebas de significancia estadística.

En cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes con treprostinil comparado con placebo fueron dolor (85 % *vs.* a 27 %, p < 0.0001) e inflamación en el sitio de infusión (83 % *vs.* 27 %; p < 0.0001). Además, treprostinil estuvo asociado con una mayor incidencia de efectos adversos típicos de las prostaciclinas, 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). También se registraron casos de hemorragia gastrointestinal en tres pacientes del grupo de treprostinil, de los cuales dos requirieron transfusión sanguínea. Durante el estudio, 14 pacientes murieron, siete de cada grupo. Seis pacientes de cada grupo discontinuaron el estudio por deterioro clínico. El número total de muertes, trasplantes o discontinuaciones debido al deterioro clínico fue de 13 pacientes en el grupo de treprostinil frente a 16 pacientes en el grupo de placebo. Además, la discontinuación debido al dolor abdominal intolerable en el sitio de infusión fue de 18 pacientes con treprostinil y 1 en placebo.

Este ECA presenta algunas limitaciones metodológicas que afectan su validez. El desenlace primario, la PC6M, carece de relevancia clínica a largo plazo para evaluar el impacto en la supervivencia o la progresión de la HAP, siendo marcadores como la clase funcional o parámetros hemodinámicos más predictivos de desenlaces clínicamente significativos (Dardi et al., 2024; Kanwar et al., 2021). Si bien la mejora de la PC6M fue estadísticamente significativa, no alcanzó el umbral clínicamente relevante de 33 metros (Moutchia et al., 2023). Esto resalta la necesidad de desenlaces más representativos, como la calidad de vida o la reducción en hospitalizaciones, que se encuentran más alineados con las prioridades de tratamiento en pacientes con HAP. El cálculo del tamaño muestral, no reportado en el artículo original, se basó en una estimación de una diferencia de 55 metros a favor de treprostinil, meta no alcanzada (solo se logró una diferencia de 16 metros). La transparencia en el manejo de datos es cuestionable. Por un lado, no se detalla el número de pacientes con mediciones completas en cada evaluación, y en el documento de aprobación del Remodulin de la FDA (el cual usan como estudio pivotal para su aprobación), se revela que se excluyó a un paciente del grupo de treprostinil por falta de seguimiento, violando el principio de intención de tratar (ITT) declarado. Asimismo, la asignación de "0 metros" a pacientes que discontinuaron o fallecieron introduce un sesgo, ya que hubo más discontinuaciones en el grupo placebo (16 vs. 13), lo que podría exagerar el beneficio observado. Aunque se reportaron mejoras en parámetros hemodinámicos secundarios (presión auricular, resistencia vascular pulmonar), no se incluyeron valores numéricos ni pruebas de significancia, limitando su interpretación. Estas limitaciones debilitan la solidez de las conclusiones sobre la eficacia y seguridad del fármaco en el contexto de la HAP grave.

El ECA de McLaughlin et al., (McLaughlin et al., 2003) fue de diseño paralelo, con aleatorización 2:1, controlado con placebo y duración de 8 semanas que evaluó la eficacia y seguridad del treprostinil subcutáneo en pacientes con hipertensión pulmonar primaria hospitalizados. El estudio incluyó a pacientes con HAP primaria que tuvieran

clase funcional III o IV según la clase funcional y que pudieran caminar entre 50 a 450 metros en la PC6M realizada como tamizaje. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir una infusión continua subcutánea de treprostinil o una infusión de placebo en una relación 2 a 1. La dosis de treprostinil se inició entre 2.5 y 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 al tratamiento y los efectos secundarios, hasta una dosis máxima de 20 ng/kg/min. Después del alta hospitalaria, la dosis se incrementó en no más de 5 ng/kg/min cada semana. El desenlace primario fue la distancia recorrida en la PC6M, mientras que los desenlaces secundarios fueron la disnea después de la PC6M utilizando la escala de disnea de Borg y la seguridad.

Se aleatorizaron 17 pacientes al grupo de treprostinil y 9 al grupo placebo. La media de la edad fue de 37 años y la mayoría de los pacientes presentaba clase funcional III (96 %). Al final del estudio, la dosis media de treprostinil fue de 13.0 ± 3.1 ng/kg/min en el grupo de treprostinil, mientras que en el grupo placebo, la dosis fue de 38.9 ± 6.7 ng/kg/min. En cuanto a la capacidad de ejercicio, los pacientes que recibieron treprostinil mostraron una media de cambio en la distancia recorrida en la PC6M desde el basal a las 8 semanas de 37 metros (Error estándar: 17), mientras que el grupo placebo experimentó una media de cambio de -6 metros (Error estándar: 28). No se encontró diferencias significativas para la diferencia de medias entre grupos (no se reportó el valor de p). Con respecto a la escala de disnea de Borg, los pacientes experimentaron una media de cambio de 1 punto (Error estándar: 0.8) en el grupo placebo y de 0 puntos (Error estándar: 0.4) en el grupo treprostinil. Las diferencias entre grupos no fueron significativas. Finalmente, en cuanto a la seguridad, los efectos adversos más frecuentes en el grupo de treprostinil versus el grupo control fueron dolor (88 % *vs.* 22 %; p = 0.0016), inflamación en el sitio de infusión (94 % *vs.* 22 %; p = 0.0004), vómitos (24 % *vs.* 0%; diferencia no significativa sin reporte de valor de p), hipotensión (24 % *vs.* 0; diferencia no significativa sin reporte de valor de p) y bradicardia (12 % *vs.* 0 %; diferencia no significativa sin reporte de valor de p), entre otros síntomas.

Es importante considerar que este ECA, al igual que el de Simonneau, evaluó el uso de treprostinil contra placebo en pacientes con HAP bajo terapia convencional no especificada, lo cual difiere de la población de interés que corresponde a pacientes con HAP con clasificación funcional III o IV que tuvieran falla previa a la terapia combinada con sildenafilo y bosentán o macitentan. Además, es necesario analizar aspectos metodológicos clave, como el reducido tamaño de muestra (17 pacientes al grupo de treprostinil y 9 al grupo placebo), lo que disminuye la potencia estadística y limita la validez de los resultados. Asimismo, el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, y no se especificó cuántas mediciones se realizaron aparte de la medición inicial y la semana 8, lo que dificulta evaluar la consistencia de los resultados. En cuanto a la seguridad, treprostinil estuvo asociado con una mayor tasa de efectos adversos en comparación con el placebo, especialmente dolor en el sitio de infusión, que llevó a la discontinuación del tratamiento en una proporción significativa de pacientes. Aunque

ambos ECA incluidos utilizaron un diseño doble ciego, algunos efectos adversos específicos de treprostinil, como el dolor en el sitio de infusión, podrían haber comprometido el cegamiento. Esto plantea dudas sobre la validez interna del estudio, ya que los pacientes y los investigadores podrían haber inferido la asignación del tratamiento. Además, ambos estudios fueron financiados por la compañía farmacéutica que produce treprostinil (United Therapeutics), lo que puede aumentar el riesgo de sesgo en la interpretación de los resultados debido a un posible sesgo de patrocinio.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: 1) La HAP es una enfermedad rara, lo que implica que la población de interés del dictamen, pacientes con HAP en clase funcional III o IV con riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto y con fracaso a terapia dual, es reducida. Esto restringe la evidencia disponible tanto de las GPC, ETS y ECA; 2) Las GPC analizadas presentan recomendaciones no específicas para la población de interés. Una de ellas no considera el riesgo de estratificación de mortalidad intermedio-alto o alto, y en ambas GPC, la falta de respuesta a tratamientos previos no se encuentra bien caracterizada. Como resultado, las recomendaciones abarcan una población heterogénea que incluye pacientes con fallo a distintas monoterapias o combinaciones, lo que difiere de la población evaluada en el presente dictamen. Además, las recomendaciones se sustentan en estudios observacionales, los cuales, por su diseño, presentan un mayor riesgo de sesgo y limitaciones metodológicas; 3) La ETS incluida (CADTH) considera que no se ha demostrado que el treprostinil sea costo-efectivo en ningún grupo de pacientes, y aunque aprobó su incorporación a la lista de medicamentos, esta se limitó para pacientes que no responden a terapias no prostanoides, lo cual abarca un amplio espectro de medicamentos que no necesariamente se ajustan a las terapias previas de la población evaluada en este dictamen. Asimismo, la recomendación de la ETS se basó en evidencia primaria que no responde a la pregunta PICO, siendo la evidencia disponible de baja calidad al ser evidencia indirecta; 4) No hay evidencia disponible de estudios primarios que respondan a la pregunta PICO planteada, por lo que la evidencia analizada fue indirecta. Los ECA analizados no evaluaron directamente el uso de la combinación triple de interés para el presente dictamen (Treprostinil en combinación con sildenafilo y bosentán o macitentan), no incluyen poblaciones con riesgo intermedio-alto o alto y no se tiene antecedentes sobre la terapia previa recibida por los pacientes (un ECA señala que no recibieron terapia previa y el otro ECA informa sobre esta), lo que limita su aplicabilidad en el contexto actual de EsSalud; 5) Los ECA disponibles tuvieron como desenlace primario la PC6M, que fue significativa en uno de ellos con una mediana de cambio de 16 metros después de 12 semanas de seguimiento. Sin embargo, esta diferencia encontrada no alcanzó el umbral establecido de diferencia mínima clínicamente importante de 33 metros. Asimismo, la PC6M no es un desenlace validado para los desenlaces clínicos a largo plazo, pues presenta limitaciones importantes y existen desenlaces más robustos. Cabe señalar que aunque la GPC del IETSI considera a la PC6M dentro del esquema de monitoreo, establece que hay fallo cuando la evaluación del riesgo de mortalidad no resulta baja; 6) Otro aspecto relevante

es la falta de experiencia con la administración subcutánea de treprostinil, lo que genera incertidumbre sobre su implementación, pues en el ensayo pivotal, un 8 % de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a dolor intolerable en el sitio de aplicación; 7) En el Dictamen Preliminar previo N.° 027-DETS-IETSI-2023 se decidió no aprobar a treprostinil en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar, clase funcional III, con fracaso a sildenafilo más bosentán. Aunque el presente dictamen se dirige a pacientes con una clase funcional más avanzada (Clase III o IV), y con riesgo de mortalidad intermedio-alto o alto, el marco de evidencia disponible para el presente dictamen incluye los mismos dos ECA y GPC que fueron evaluados previamente. En este sentido, la evidencia disponible sigue siendo la misma que la evaluada en el Dictamen N.° 027-DETS-IETSI-2023, donde la evidencia disponible no evalúa la combinación de interés ni incluyen criterios de estratificación de riesgo. Por tanto, no hay nueva evidencia que demuestre que el treprostinil mejore desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, calidad de vida, seguridad, hospitalizaciones) en esta población.

VI. CONCLUSIÓN

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

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bartolome, S. D., Sood, N., Shah, T. G., Styrvoky, K., Torres, F., & Chin, K. M. (2018). Mortality in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension Treated With Continuous Prostanoids. *Chest*, *154*(3), 532-540. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.050

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

Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health. (2006). *Treprostinil sodium*. https://www.cda-amc.ca/treprostinil-sodium-0

Dardi, F., Boucly, A., Benza, R., Frantz, R., Mercurio, V., Olschewski, H., Rådegran, G., Rubin, L. J., & Hoeper, M. M. (2024). Risk stratification and treatment goals in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*, *64*(4), 2401323. https://doi.org/10.1183/13993003.01323-2024

DIGEMID. (2022). *REMODULIN*.

https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2022/EE03242_FT_V01.pdf

Food and Drug Administration. (2023). *REMODULIN safely and effectively*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/021272Orig1s032lbl.pdf

Hassoun, P. M. (2021). Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*, *385*(25), 2361-2376. https://doi.org/10.1056/NEJMra2000348

Hiremath, J., Thanikachalam, S., Parikh, K., Shanmugasundaram, S., Bangera, S., Shapiro, L., Pott, G. B., Vnencak-Jones, C. L., Arneson, C., Wade, M., & White, R. J. (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), 137-149. https://doi.org/10.1016/j.healun.2009.09.005

Hoeper, 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

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, 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/eurheartj/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. (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

Kairos. (2024). *Remodulin*. https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/

Kanwar, M., Kraisangka, J., Scott, J., Peter, A., Antaki, J., & Benza, R. (2021). Hemodynamic Parameters in Predicting Time to Clinical Worsening in Pulmonary Arterial Hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *40*(4), S189. https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.01.551

Klinger, J. R., Elliott, C. G., Levine, D. J., Bossone, E., Duvall, L., Fagan, K., Frantsve-Hawley, J., Kawut, S. M., Ryan, J. J., Rosenzweig, E. B., Sederstrom, N., Steen, V. D., & Badesch, D. B. (2019). Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. *Chest*, *155*(3), 565-586. https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.11.030

Kumar, P., Thudium, E., Laliberte, K., Zaccardelli, D., & Nelsen, A. (2016). A Comprehensive Review of Treprostinil Pharmacokinetics via Four Routes of Administration. *Clinical Pharmacokinetics*, *55*(12), 1495-1505. https://doi.org/10.1007/s40262-016-0409-0

Lau, E. M. T., Giannoulatou, E., Celermajer, D. S., & Humbert, M. (2017). Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nature Reviews Cardiology*, *14*(10), 603-614. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.84

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

McLaughlin, V. V., Gaine, S. P., Barst, R. J., Oudiz, R. J., Bourge, R. C., Frost, A., Robbins, I. M., Tapson, V. F., McGoon, M. D., Badesch, D. B., Sigman, J., Roscigno, R., Blackburn, S. D., Arneson, C., Rubin, L. J., & Rich, S. (2003). Efficacy and Safety of Treprostinil: An Epoprostenol Analog for Primary Pulmonary Hypertension: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, *41*(2), 293-299. https://doi.org/10.1097/00005344-200302000-00019

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

Olsson, K. M., Richter, M. J., Kamp, J. C., Gall, H., Heine, A., Ghofrani, H.-A., Fuge, J., Ewert, R., & Hoeper, M. M. (2019). Intravenous treprostinil as an add-on therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, *38*(7), 748-756. https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.05.002

Rubenfire, M., McLaughlin, V. V., Allen, R. P., Elliott, G., Park, M. H., Wade, M., & Schilz, R. (2007). Transition From IV Epoprostenol to Subcutaneous Treprostinil in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, *132*(3), 757-763. https://doi.org/10.1378/chest.06-2118

Simonneau, G., Barst, R. J., Galie, N., Naeije, R., Rich, S., Bourge, R. C., Keogh, A., Oudiz, R., Frost, A., Blackburn, S. D., Crow, J. W., & Rubin, L. J. (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

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	**PubMed** **Fecha de búsqueda:** 29 de octubre de 2024		**Resultado**
Estrategia	#1	(Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR "Lung Hypertension"[tiab:~2] OR "Pulmonary Hypertension"[tiab:~2]) AND (Treprostinil[Supplementary Concept] OR Treprostinil[tiab] OR Remodulin[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]))	116

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	**Cochrane Library** **Fecha de búsqueda:** 29 de octubre de 2024		**Resultado**
Estrategia	#1	MH Hypertension, Pulmonary	329
	#2	(Lung NEAR/2 Hypertension):ti,ab,kw	266
	#3	(Pulmonary NEAR/2 Hypertension):ti,ab,kw	4701
	#4	#1 OR #2 OR #3	5199
	#5	Treprostinil:ti,ab,kw	266
	#6	Remodulin:ti,ab,kw	18
	#7	#5 OR #6	273
	#8	#4 AND #7	212

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	**LILACS** **Fecha de búsqueda:** 29 de octubre de 2024		**Resultado**
Estrategia	#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 ((treprostinil) OR (remodulin))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"	15