



**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 053-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2018  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOSENTÁN PARA EL TRATAMIENTO DE  
PACIENTES ADULTOS CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR  
CON FRACASO O INTOLERANCIA A SILDENAFILO**

**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**

*Diciembre, 2018*



## **EQUIPO REDACTOR:**

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI- ESSALUD.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.
5. Marcos Lorenzo Pariona Javier – Médico Cardiólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de bosentán para el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar con fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 053-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2018. Lima, Perú. 2018

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

6MWD	Prueba de caminata en seis minutos
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACCP	American College of Chest Physicians
AGREE II	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AHA	American Heart Association
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicines Agency
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guía de práctica clínica
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
INCOR	Instituto Nacional Cardiovascular
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana

## CONTENIDO

<b><u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u></b>	<b>5</b>
<b><u>II. INTRODUCCIÓN</u></b>	<b>10</b>
A. <u>ANTECEDENTES</u>	10
B. <u>ASPECTOS GENERALES</u>	12
C. <u>TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BOSENTÁN</u>	17
<b><u>III. METODOLOGÍA</u></b>	<b>19</b>
A. <u>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u>	19
B. <u>TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u>	19
C. <u>CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD</u>	20
<b><u>IV. RESULTADOS</u></b>	<b>21</b>
A. <u>SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u>	22
B. <u>DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u>	25
i. <u>GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICAS</u>	25
ii. <u>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</u>	28
iii. <u>REVISIÓN SISTEMÁTICA</u>	29
iv. <u>ENSAYOS CLÍNICOS</u>	30
v. <u>ESTUDIOS OBSERVACIONALES</u>	33
<b><u>V. DISCUSIÓN</u></b>	<b>35</b>
<b><u>VI. CONCLUSIONES</u></b>	<b>40</b>
<b><u>VII. RECOMENDACIONES</u></b>	<b>42</b>
<b><u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u></b>	<b>43</b>
<b><u>IX. ANEXOS</u></b>	<b>48</b>
<b><u>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u></b>	<b>50</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La hipertensión pulmonar es una condición que agrupa un diverso grupo de enfermedades con fisiopatología y presentación clínica similar, definida por un valor de presión arterial pulmonar medio  $\geq 25$  mmHg en reposo evaluado durante un cateterismo cardíaco derecho. Lo característico de la enfermedad es el progresivo incremento de la resistencia vascular pulmonar, llegando a ser fatal.
- La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un subtipo raro de hipertensión pulmonar. A nivel mundial, en los años 2007- 2010, se estimó una prevalencia aproximada de 5 a 52 personas por cada millón de habitantes, con una incidencia entre 5 a 10 casos por millón de personas al año para la forma idiopática de la enfermedad. En el Perú, no se cuenta con estudios epidemiológicos que permitan establecer la prevalencia o incidencia de la HAP. La HAP se presenta en el 5 -10 % de pacientes con enfermedades cardíacas congénitas, cerca al 10 % de pacientes con esclerosis sistémica y cerca al 1 % de los pacientes con virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). La edad promedio de diagnóstico oscila entre los 50 – 65 años según estudios recientes, siendo más común en mujeres.
- Actualmente, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud existen dos tratamientos específicos para HAP: sildenafil, como primera línea de tratamiento para pacientes con HAP, y bosentán, como segunda línea de tratamiento para pacientes con HAP primaria que presentan fracaso a la terapia inicial con sildenafil. Es de notar que la denominación “primaria” se encuentra en desuso debido a la aceptación general de la nueva clasificación clínica de la HAP, siendo la última versión la proclamada en el simposio mundial de hipertensión pulmonar realizado en Niza, Francia en 2013, para la cual está aprobada el uso del producto farmacéutico. La importancia en este cambio de clasificación recae en el hecho de que, bajo la antigua clasificación, utilizada actualmente dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, el término “primario” solo hace referencia a enfermedad idiopática, excluyendo otras causas de HAP tales como hereditarias (BMP2, ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, desconocida), inducidas por drogas y toxinas, asociada a enfermedad del tejido conectivo, VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas y esquistosomiasis. La nueva clasificación ya no considera HAP primario o secundario, sino que esta incluye todas las posibles causas de HAP, sin restringirse a que esta sea idiopática.
- Por ello, siguiendo el proceso establecido en la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015, “Normativa de Uso del Petitorio Farmacológico de EsSalud”, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins solicitó al IETSI la modificación de la

condición de uso actual, la cual se encuentra desactualizada. Es necesario mencionar que el producto farmacéutico bosentán no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) del cual se rige EsSalud, motivo por el cual, no sería posible actualizar la indicación de dicho producto farmacéutico en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. En ese sentido, correspondería evaluar dicho producto farmacéutico como un producto no incluido en Petitorio Farmacológico de EsSalud siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, *“Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”*. De esta forma, el presente documento técnico evalúa la eficacia y seguridad del uso de bosentán para pacientes con HAP según la actual definición, en quienes han presentado fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil.

- Bosentán (Tracleer®, Actelion Pharmaceuticals) es un antagonista específico y competitivo para receptor de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés) tipo ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Diversas condiciones tales como las enfermedades cardiovasculares, enfermedades del tejido conectivo, entre otras, producen un incremento de las concentraciones de ET-1 en los tejidos, Por lo tanto, el efecto de los antagonistas ERA, tales como el bosentán, radicaría en la mejora de la sintomatología y mejora de la capacidad de ejercicio en este grupo de pacientes al disminuir la interacción de la endotelina con los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Así, este ha sido aprobado para su comercialización en los Estados Unidos por la agencia de Administración de Drogas y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*), y en Europa por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*) para el tratamiento de pacientes con HAP.
- Así, el objetivo de la presente evaluación de tecnología sanitaria fue evaluar la eficacia y seguridad de bosentán para pacientes con HAP en clase funcional II, III, IV, en quienes presentan fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil.
- Luego de una búsqueda sistemática de la evidencia científica publicada a agosto del 2018 se identificaron y se incluyen en el presente dictamen, dos guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS), además de una revisión sistemática (RS), dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III y un estudio observacional. Sobre la RS y los ECA identificados, ninguno de estos estudios incluye de manera directa a la población de interés, siendo que a la fecha (agosto del 2018) no se han identificado ensayos clínicos que evalúen de manera directa el uso de bosentán en nuestra población de interés (pacientes con fracaso documentado o intolerancia a sildenafil).

- Las guías ESC/ERS y CHEST señalan que en caso de fracaso a la monoterapia con un agente terapéutico específico para HAP es posible el uso de un fármaco de otra clase o la adición de un fármaco específico para HAP. Esta recomendación es general para todo producto farmacéutico específico para HAP, es decir, no es específica para el empleo de bosentán ante el fracaso a la terapia con sildenafil. Las Guías de ESC/ERS y CHEST no brindan recomendaciones en caso de intolerancia a sildenafil en pacientes con HAP. La ETS de CADTH menciona que, en caso de fracaso terapéutico en el tratamiento de pacientes con HAP, se puede cambiar o adicionar otro producto farmacéutico específico para HAP. CADTH señala que no existe evidencia de calidad para brindar una recomendación específica para la terapia del paciente con HAP que presente intolerancia a una monoterapia.
- Los dos ECA incluidos aportan evidencia indirecta sobre el uso de bosentán en la población específica de interés del presente dictamen al no definir la condición de fracaso o intolerancia a sildenafil en los participantes de los ensayos. El estudio de McLaughlin et al., no encontró diferencia significativa en los casos de muerte o empeoramiento clínico con hospitalización entre los pacientes en tratamiento con bosentán adicionado a una terapia de base con sildenafil versus a los que se les adicionó placebo a la terapia con sildenafil. Como desenlace secundario, los autores reportaron una mejora en la prueba 6MWD en el grupo al que se le adicionó bosentán, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El estudio de Wilkins et al., que comparó la adición de sildenafil o bosentán a pacientes que tenían terapia convencional para HAP, reportó una mejora en la capacidad funcional mediada con la prueba 6MWD para ambos brazos de estudio comparados con su basal, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Ambos ensayos clínicos no definieron la condición de fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil. Por ello, sus resultados se consideran no concluyentes, ya que no permiten distinguir los efectos atribuibles al bosentán para la población con fracaso a la terapia con sildenafil o con intolerancia a sildenafil. Adicionalmente, un estudio observacional de pacientes tratados con bosentán o sildenafil adicionado a una terapia con fracaso previo a uno de estos fármacos encontró una mejora en la clase funcional de los pacientes. Sin embargo, consideraciones metodológicas y la presentación de resultados para ambos grupos de forma conjunta limitan su utilidad como evidencia para la pregunta de interés.
- Para la condición de intolerancia, se consideró una RS con meta-análisis que comparó la eficacia y seguridad de bosentán contra placebo en pacientes con

HAP. Se incluyó este estudio debido a que en caso de intolerancia a sildenafil, no se cuenta con otra alternativa terapéutica dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes con HAP. Como resultado, el estudio reporta diferencias estadísticamente significativas en la clase funcional y caminata en la prueba 6MWD a favor de los pacientes con HAP tratados con bosentán comparada con placebo.

- La evidencia evaluada en la RS, ensayos clínicos y del estudio observacional incluidos emplean la prueba 6MWD como subrogado clínico. La utilidad de la prueba 6MWD como desenlace subrogado clínico para la probabilidad de un evento clínico (incluyendo muerte, trasplante pulmonar, septotomía atrial, hospitalización por empeoramiento clínico, retiro por empeoramiento por fallo cardíaco derecho o adición de otra medicación para HAP) en pacientes con HAP, ha sido estudiada, encontrándose que la misma solo tendría una utilidad moderada como subrogado clínico. A pesar de ello, diversos productos farmacéuticos (incluyendo sildenafil) han obtenido aprobación para su uso en pacientes con HAP a través de ECA que emplearon la prueba 6MWD como subrogado clínico y, durante su empleo en el mercado, han demostrado eficacia y seguridad.
- Existe ausencia de alternativas terapéuticas, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud, para pacientes con HAP que presenten la condición de interés (fracaso o intolerancia a sildenafil). A pesar de que a la fecha no hay evidencia directa que evalúe el uso de bosentán en la población de interés del presente dictamen, la evidencia identificada sugiere un beneficio en términos de mejora en la prueba de 6MWD y clase funcional.
- Adicionalmente, a nivel institucional, se tiene experiencia en el uso del fármaco bosentán en EsSalud. Un estudio de Aguirre-Zurita et al., señala que, en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR)-EsSalud, durante el periodo de mayo 2012 a abril 2013, se atendieron 36 pacientes con HAP y siete presentaron fracaso a la terapia con sildenafil. Tras adicionarse bosentán como terapia combinada a siete de estos pacientes, se reportó mejora en su capacidad funcional e incremento en el valor de la prueba 6MWD. Adicional a ellos las GPC y consensos sobre HAP, señalan que en caso que un paciente no responda adecuadamente a una terapia específica, se podría prescribir otro producto farmacéutico específico para HAP o adicionarle un fármaco específico de otro grupo terapéutico. El empleo o la adición de un producto farmacéutico con mecanismo de acción distinto al ofertado inicialmente para HAP tendría plausibilidad de mejorar la respuesta a la terapia por parte del paciente. En línea con lo mencionado previamente, el Dr.



Marcos Lorenzo Pariona Javier, médico especialista en cardiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mencionó en las reuniones técnicas que los pacientes con HAP tratados con bosentán en su institución han presentado buena respuesta a la terapia y que el número de pacientes con HAP con la condición de fracaso o intolerancia a sildenafil es bajo anualmente (aproximadamente menos de un tercio de los pacientes con HAP tratados con sildenafil).

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de bosentán para el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, en clase funcional II, III, y IV, que sean intolerantes o que hayan presentado fracaso a la terapia con sildenafil. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad del uso de bosentán en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en clase funcional II, III y IV, con fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil.

Se realiza esta evaluación a solicitud del médico cardiólogo Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – HNERM para la modificación, en Petitorio Farmacológico de EsSalud, de la indicación del producto farmacéutico bosentán sustentado en la clasificación actual de la hipertensión pulmonar, en donde la HAP se considera como “Grupo 1”. Así, el Comité Farmacológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – HNERM, siguiendo la **Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015**, “Normativa de Uso del Petitorio Farmacológico de EsSalud”, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, la siguiente pregunta PICO:

#### Red Prestacional Rebagliati

Pregunta PICO inicial propuesta 1

<b>P</b>	Pacientes con hipertensión arterial pulmonar* clase funcional II, III, IV con fracaso a sildenafil**
<b>I</b>	Bosentán, 125 mg b.i.d. VO
<b>C</b>	No aplica
<b>O</b>	Mejoría de clase funcional, sobrevida

\*La población de estudio emplea la última clasificación de la hipertensión pulmonar dada en el Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar (Niza, Francia 2013).

\*\* Definido por no alcanzar un riesgo bajo, según clasificación de la Evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la Guía ESC/ERS 2015

El IETSI-EsSalud realizó la evaluación de la solicitud de modificación de bosentán. Según el numeral 7.1.1 de la Directiva N° 001-IETSI-ESSALUD-2015, “Normativa de uso del Petitorio Farmacológico de EsSalud”, donde se señala que EsSalud aprobará su Petitorio Farmacológico institucional dentro del marco del PNUME y sus listas complementarias, siguiendo la normativa nacional vigente. En ese sentido, al no encontrarse bosentán en el PNUME ni en sus listas complementarias no es posible realizar modificaciones en el Petitorio institucional, por lo que, se procede a realizar la evaluación del producto farmacéutico bosentán para la clasificación actualizada propuesta por el médico

solicitante (donde se incluyen condiciones clínicas no consideradas en la clasificación anterior, propuesta por el médico solicitante). Es por ello que se procede a realizar la evaluación del producto farmacéutico a través de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, “Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de EsSalud”.

Con la finalidad de hacer precisiones sobre los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica con la participación del equipo técnico del IETSI y del médico especialista Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier del HNERM. Los términos de la pregunta PICO fueron ajustados para satisfacer la necesidad que origino la solicitud.

#### Pregunta PICO inicial

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar* clase funcional II, III, IV con fracaso a sildenafil**
<b>I</b>	Bosentán
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte
<b>O</b>	Sobrevida global Capacidad funcional Calidad de vida Eventos adversos

\*La población de estudio emplea la última clasificación de la hipertensión pulmonar dada en el Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar (Niza, Francia 2013)

\*\* Definido por no alcanzar un riesgo bajo, según clasificación de la Evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la Guía ESC/ERS 2015

Posteriormente, se convocó una nueva reunión que contó con la participación del equipo técnico evaluador del IETSI y el médico especialista Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier del HNERM para precisar la población de interés para la tecnología sanitaria en estudio. Como parte de los puntos discutidos, se encontró la necesidad de evaluar el uso de bosentán en pacientes en los que la terapia con sildenafil (medicamento aprobado dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes adultos con HAP) hubiera presentado fracaso o intolerancia durante su uso. De esta forma, se establecieron dos preguntas PICO para la presente evaluación:

#### Pregunta PICO final 1

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar* clase funcional II, III, IV con fracaso a sildenafil**
<b>I</b>	Sildenafil más Bosentán

<b>C</b>	Sildenafil
<b>O</b>	Sobrevida global Capacidad funcional Calidad de vida Eventos adversos

\* La población de estudio emplea la última clasificación de la hipertensión pulmonar dada en el Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar (Niza, Francia 2013)

\*\* Definido por no alcanzar un riesgo bajo, según clasificación de la Evaluación de riesgo en la hipertensión arterial pulmonar de la Guía ESC/ERS 2015

### Pregunta PICO final 2

<b>P</b>	Pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar* clase funcional II, III, IV con intolerancia a sildenafil
<b>I</b>	Bosentán
<b>C</b>	Mejor terapia de soporte
<b>O</b>	Sobrevida global Capacidad funcional Calidad de vida Eventos adversos

\*La población de estudio emplea la última clasificación de la hipertensión pulmonar dada en el Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar (Niza, Francia 2013)

## B. ASPECTOS GENERALES

La hipertensión pulmonar es una condición que agrupa un diverso grupo de enfermedades con fisiopatología, signos y síntomas similares. Se define por un valor de presión arterial pulmonar medio  $\geq 25$  mmHg en reposo evaluado durante un cateterismo cardíaco derecho (Galiè et al. 2015, Simonneau et al. 2013). Lo característico de la hipertensión pulmonar es el progresivo incremento de la resistencia vascular pulmonar, llegando a ser fatal (Galiè et al. 2015).

La hipertensión pulmonar era catalogada previamente como primaria (idiopática) o secundaria según la presencia de causas o factores de riesgo (Hatano, Strasser, and Organization 1975). En el simposio mundial realizado en Evian, Francia (1998) se optó por establecer una clasificación clínica de la enfermedad con lo que se establecieron cinco grupos: hipertensión arterial pulmonar (Grupo 1); hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2); hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar crónica y/o hipoxia (grupo 3); hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (Grupo 4); e hipertensión pulmonar debido a mecanismos multifactoriales poco claros

(Grupo 5) (Simonneau et al. 2013). Se han realizado sucesivas reuniones mundiales donde se han establecido actualizaciones en la clasificación y manejo de la hipertensión siendo en el 5º Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar realizado en la ciudad de Niza, Francia (2013) donde se publicó la última actualización sobre clasificación de la enfermedad. (Simonneau et al. 2013).

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un subtipo raro de hipertensión pulmonar. La HAP se caracteriza por la presencia de hipertensión pulmonar precapilar (presión de enclavamiento pulmonar  $\leq 15$  mmHg, y una resistencia vascular pulmonar  $> 3$  UW) en ausencia de otras causas como enfermedades pulmonares, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica u otras enfermedades raras (Simonneau et al. 2013).

Se ha estudiado poco sobre la prevalencia de la HAP. Estudios conducidos en Europa señalan una prevalencia de entre 5 a 52 por millón de habitantes (Badesch et al. 2010, Peacock et al. 2007) y de 12.4 casos por millón en EEUU (Frost et al. 2011). La incidencia de la enfermedad se calcula de 5 a 10 por millón de personas al año para la forma idiopática (Channick et al. 2001). En el Perú, no se cuenta con estudios sobre la prevalencia de la HAP. Un reporte de Aguirre-Zurita et al., señala que entre mayo del 2012 y abril del 2013, 42 pacientes estaban registrados como atendidos por hipertensión pulmonar en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR), siendo que 36 de ellos tenían diagnóstico de HAP, la media de edad fue de 29 años (rango: 7 – 63) y que el 61 % fueron de sexo femenino (Aguirre-Zurita, Ercilla, and Sanabria 2016).

Entre las causas asociadas, la HAP se presenta en el 5-10 % de pacientes con enfermedades cardíacas congénitas, cerca al 10 % de pacientes con esclerosis sistémica y en menos del 1 % de pacientes con VIH (Kiely et al. 2013). La edad promedio para el diagnóstico oscila entre los 50 – 65 años según estudios recientes (Galiè et al. 2015). Las mujeres presentan un riesgo mayor de desarrollar HAP, siendo la relación mujer/hombre de 1.7– 4.8 /1.0 (McGoon et al. 2013, Frost et al. 2011).

La HAP se encuentra clasificada como Grupo 1 de hipertensión pulmonar según el 5º Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar realizado en la ciudad de Niza, Francia, en el año 2013, en el cual se realizó una actualización de la clasificación de la hipertensión pulmonar en base a la propuesta por la OMS en 1998 (Simonneau et al. 2013). La HAP, como Grupo 1, incluyendo condiciones con origen idiopático, hereditario, además de las asociadas a drogas y toxinas, enfermedades de tejidos conectivos, VIH, hipertensión portal, enfermedades cardíacas congénitas, y esquistosomiasis. Otras condiciones como la enfermedad pulmonar veno-oclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar, y la hipertensión pulmonar del recién nacido, también están consideradas en

este Grupo 1, aunque se les considera como categorías aparte debido a que presentan más diferencias que similitudes con las otras causas de HAP (Simonneau et al. 2013).

### **Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar. Simposio Niza, Francia 2013**

<b>Grupo 1: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)</b>
1.1 HAP idiopática
1.2 HAP hereditaria (BMP2, ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3, desconocida)
1.3 Inducidas por drogas y toxinas
1.4 Asociada a: Enfermedad Tejido Conectivo, HIV, Hipertensión Portal, Cardiopatías Congénitas, esquistosomiasis
1' Enfermedad veno oclusiva pulmonar, hemangiomas capilar pulmonar
1'' HAP persistente del recién nacido
<b>Grupo 2: Hipertensión pulmonar secundaria a patología de corazón izquierdo</b>
<b>Grupo 3: Hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria</b>
<b>Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b>
<b>Grupo 5: Hipertensión pulmonar de origen indeterminado o multifactorial</b>

Adaptado de *Simonneau et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.*

Clínicamente, el paciente con HAP no presenta signos o síntomas específicos. La enfermedad puede acontecer con dificultad respiratoria, síncope, fatiga, debilidad, angina, palpitaciones, síntomas de distensión abdominal y/o edema periférico. Al examen físico, puede presentarse en los pacientes un levantamiento paraesternal derecho, un prominente componente pulmonar del segundo ruido cardíaco (S2), soplo pansistólico de regurgitación tricúspide, soplo de insuficiencia pulmonar, distensión venosa yugular y presencia de tercer sonido cardíaco (S3). Cuando la arteria pulmonar se agranda, se puede sentir una pulsación a lo largo del borde esternal superior izquierdo (Galiè et al. 2015). Las condiciones descritas sobre la enfermedad hacen necesario una evaluación del paciente con HAP por profesionales expertos y de preferencia en centros acondicionados para el estudio de estos pacientes, como es señalado en la guía ESC/ERS sobre la hipertensión pulmonar (Galiè et al. 2015).

Los pacientes con HAP tienen un mal pronóstico de vida. El estudio REVEAL señala que luego del diagnóstico de la enfermedad empleando cateterismo cardíaco derecho, los pacientes presentaron una tasa de supervivencia del 85% al primer año y de 57 % a los 5 años (Benza et al. 2012). Sobre ello, empleando la clasificación de la Asociación del corazón de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés), que clasifica en cuatro clases

funcionales: I, II, III, y IV a los pacientes con HAP, se ha reportado que la mortalidad es mayor según aumenta el número de la clase funcional del evaluado. Para el estudio del riesgo de un paciente con HAP, otras metas terapéuticas para la enfermedad además de alcanzar la clase funcional I y II, incluyen una prueba de la caminata de 6 minutos >440m, BNP < 50 ng/L (NT-proBNP < 300 ng/L), VO<sub>2</sub> pico > 15 ml/min/kg (> 65 % del predicho) VE/VCO<sub>2</sub> < 36, PAD < 8 mmHg, índice cardiaco = 2,5 l/min/m<sup>2</sup> y SvO<sub>2</sub> > 65 %.(Galiè et al. 2015).

### **Clasificación del estado funcional de pacientes con hipertensión pulmonar según NYHA/OMS**

<b>Clase</b>	<b>Descripción</b>
<b>I</b>	Pacientes quienes no tienen limitación en la actividad física usual; regularmente la actividad física no causa incremento de la disnea, no causa fatiga, angina o pre-síncope.
<b>II</b>	Pacientes quienes presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No sienten malestar al reposar o descansar, pero la actividad física normal causa aumento de la disnea, fatiga, angina o pre-síncope.
<b>III</b>	Pacientes quienes tienen una limitación muy marcada en su actividad física. No sienten malestar al descansar o reposar, pero la menor actividad física normal causa un aumento de la disnea, fatiga, angina o pre-síncope.
<b>IV</b>	Pacientes quienes son incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan síntomas de falla ventricular derecha. La disnea y la fatiga pueden presentarse al reposar o descansar y los síntomas se incrementan con las más mínima actividad física.

Sobre las medidas terapéuticas para pacientes con HAP, se han presentado avances importantes en las últimas décadas, con el desarrollo de nuevas moléculas específicas para la enfermedad. Las terapias para HAP pueden clasificarse en dos grupos: 1) Medidas de cuidado generales, que incluyen actividad física y rehabilitación supervisada, prevención de infecciones, soporte psicológico y terapia de soporte (anticoagulantes, diuréticos, O<sub>2</sub>, digoxina)(Galiè et al. 2015, McLaughlin, Archer, et al. 2009). En el caso de mujeres, se recomienda evitar los embarazos debido a la descompensación fisiológica que produce la gestación en las pacientes con HAP. Los cuidados generales mencionados deberían ser realizados, idealmente, en centros especializados. 2) Medicación específica para la enfermedad, que incluye bloqueadores de canales de calcio, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, análogos de prostaciclina y otros medicamentos experimentales se vienen usando en estos pacientes a manera de monoterapia o terapia combinada (Galiè et al. 2015). Los pacientes tratados farmacológicamente y que alcanzaran una meta terapéutica tal como

una clase funcional I y II, tuvieron un mejor pronóstico en cuanto a la mortalidad, comparados con los no tratados. (McLaughlin, Shillington, and Rich 2002, Sitbon et al. 2002). En cuanto a las estrategias terapéuticas, las guías recomiendan que, en caso de fallo a la terapia específica para la HAP, se puede emplear otro fármaco específico o adicionar a la terapia un fármaco específico de otro grupo farmacológico para HAP (2008, McLaughlin, Archer, et al. 2009).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con el producto farmacéutico sildenafil para la terapia de pacientes con HAP clase funcional II, III, y IV. Además, incluye al fármaco bosentán, indicándose para pacientes con HAP primaria, clase funcional II, III, y IV, con fracaso a sildenafil. El término “HAP primaria”, en la indicación de bosentán dentro del Petitorio Farmacológico institucional, es confuso y, además, es un término que ha entrado en desuso en la comunidad médica siendo preferidos los términos descritos en la última clasificación de la hipertensión pulmonar dada en el Simposio Mundial sobre la hipertensión pulmonar en Niza, Francia del 2013. En esta última, se considera idiopática a un tipo de HAP. En la clasificación antigua de la enfermedad, el término primario era usado indistintamente con el término idiopático. Ahora, se considera a la HAP como grupo 1 de la hipertensión pulmonar, e incluye diversos subtipos, siendo uno de estos el idiopático. Ante la posibilidad de que pacientes con HAP puedan no responder adecuadamente a la terapia con sildenafil o pueden presentar intolerancia en su uso, y no disponerse de otro fármaco específico para HAP disponible en EsSalud, es necesario evaluar la utilidad del fármaco bosentán para pacientes que presenten la condición de fracaso o intolerancia a la monoterapia con sildenafil.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de bosentán en pacientes adultos con HAP (Grupo 1 de la Hipertensión Pulmonar) clase funcional II, III, y IV que presenten fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: BOSENTÁN**

Bosentán (Tracleer®, Actelion Pharmaceuticals) es un producto farmacéutico que actúa como antagonista de receptores de endotelina (ERA, por sus siglas en inglés). Bosentán es un antagonista específico y competitivo para receptor de endotelina tipo ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>, teniendo una mayor afinidad para el primero en mención. (EMA 2015, FDA 2001).



La endotelina-1 (ET-1), es una neurohormona con una de las acciones vasoconstrictoras más potentes conocidas, además de inducir fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación. ET-1 es una molécula proinflamatoria. Los efectos mencionados están mediados por la unión de la endotelina a los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> situados en las células del endotelio y del músculo liso vascular. Distintos trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluidas la HAP, presentan un aumento de las concentraciones de ET-1 en plasma y tejidos.(EMA 2015). El efecto de los antagonistas ERA (como el bosentán) radicaría en la mejora de la sintomatología y mejora de la capacidad de ejercicio en este grupo de pacientes al disminuir la interacción de la endotelina con los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>.

Bosentán está aprobado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) para el tratamiento de adultos con HAP (Hipertensión pulmonar Grupo 1). Asimismo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés *European Medicines Agency*), aprueba el uso de bosentán para el tratamiento de pacientes con HAP (Hipertensión Pulmonar, Grupo 1) en clase funcional OMS II y III.

Bosentán se encuentra incluido para uso dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud desde el año 2011, con indicación para pacientes con HAP primaria con clase funcional II, III y IV, y con fracaso a sildenafil (EsSalud 2017). Esta población es diferente a las planteadas en las preguntas PICO de interés para este dictamen, la cual incluye a pacientes con HAP sin especificar una enfermedad dentro del Grupo 1 de la Hipertensión pulmonar según la clasificación de la hipertensión pulmonar actualizada en el 5º Simposio de HAP realizado en Francia en 2013 (Simonneau et al. 2013).

El principio activo bosentán no es parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME). Para el 20 de setiembre, en el portal web de la Dirección General de Medicamentos, Insumos, y Drogas (DIGEMID), sección “Registro Sanitario”, figuran como vigentes los siguientes registros sanitarios del compuesto activo bosentán monohidrato:

<b>Registro Sanitario</b>	<b>Nombre</b>	<b>Forma farmacéutica</b>	<b>Condición de venta</b>
EE03264	Usenta 125 mg	Comprimido recubierto	Receta médica
EE04920	Canabosen 62.5 mg	Tableta recubierta	Receta médica
EE04921	Canabosen 120 mg	Tableta recubierta	Receta médica

EE03931	Bioxentan 125 mg	Tableta recubierta	Receta médica
EE04143	Bioxentan 62.5 mg	Tableta recubierta	Receta médica
EE04193	Usenta 125 mg	Comprimido recubierto	Receta médica
EE04739	Pulmofirst 125 mg	Tableta recubierta	Receta médica

Para el 04 de setiembre del 2018, el Sistema Informático SAP – EsSalud R/3, para compras del año 2018, reportaba un costo unitario de 01 comprimido recubierto de bosentán 125 mg a S/ 38.00. El tratamiento para adultos se inicia con una dosis de 62,5 mg dos veces al día por las primeras cuatro semanas, para posteriormente pasar a una dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día. De esta forma, el costo anual (52 semanas) de tratamiento sería de S/ 26 600 por paciente.

### **III. METODOLOGÍA**

#### **A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA**

Se incluyeron documentos en inglés o español disponibles en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, Scopus y Embase. La búsqueda sistematizada se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos) que respondan a las preguntas PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (ECA). En caso la evidencia encontrada fuera escasa, se ampliaría la búsqueda a estudios observacionales.

Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en las siguientes plataformas: Base Regional de Informes en Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) para la búsqueda de ETS realizadas en países de la región latinoamericana; y en *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) y *Scottish Medicines Consortium* (SMC) para ETS de esas regiones.

Finalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual en el Registro de ensayos clínicos del NIH (ClinicalTrials) y PROSPERO (Centre for Reviews and Dissemination-CRD) para la búsqueda de ECA en desarrollo, así como la búsqueda de guías de práctica clínica y consensos de expertos en sitios web de grupos dedicados a la investigación en el área de estudio de la tecnología de interés en el dictamen, incluyendo los sitios web de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC), Sociedad Europea de Respiratorio (ERS), Fundación del Colegio Americano de Cardiología (ACCF) y Asociación Americana del Corazón (AHA).

#### **D. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA**

Con la finalidad de recabar información que pueda ser empleada para responder a las preguntas PICO, las búsquedas incluyeron términos relacionados a lo siguiente: población de interés, la intervención de interés y los tipos de estudio priorizados. Para ello, se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos. Estas estrategias se desarrollaron acordes a cada una de las bases de datos bibliográficas elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsquedas empleadas y los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica empleada se describen en la sección Material Suplementario del presente documento.

## **E. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD**

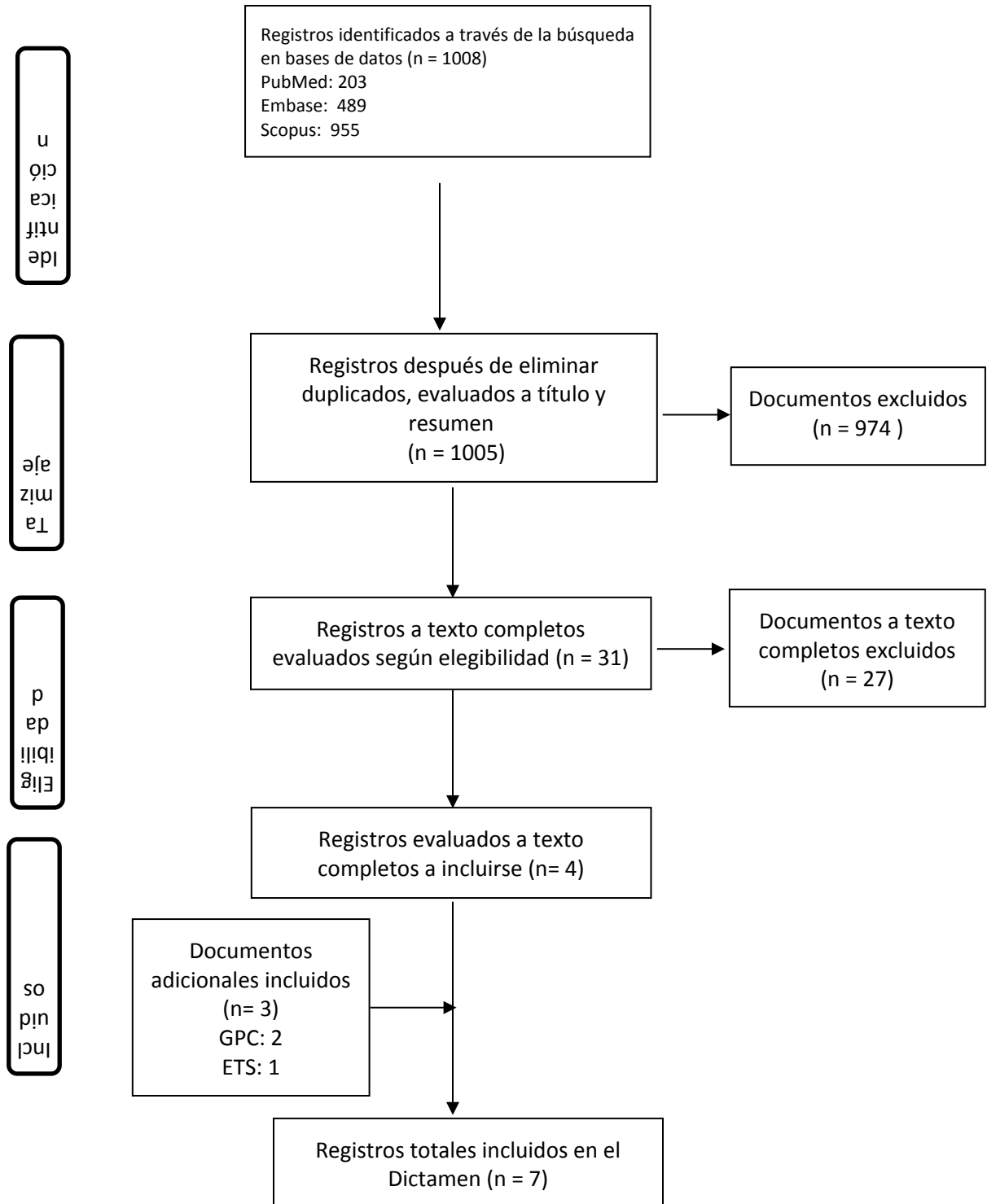
Se seleccionaron estudios de tipo meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios. Se incluyó también guías de práctica clínica de instituciones o grupos relevantes para el tema evaluado. En caso de que la evidencia sobre las preguntas PICO de interés fuere escasa, se ampliaría la inclusión a documentos como consensos de expertos y estudios observacionales.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera, consistió en la revisión de los títulos y resúmenes. Esta fase fue realizada por dos evaluadores. De esta forma se preseleccionaron estudios a incluir o los que requerían más información para decidir. En la segunda fase, se realizó de igual forma el proceso de selección, pero en este caso empleando textos completos.

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías en su última versión y basadas en medicina basada en la evidencia que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que se basaron sus recomendaciones. Con respecto a las ETS, se seleccionaron aquellas que brindaran recomendaciones útiles sobre el uso de la tecnología evaluada en este dictamen. Para ambos casos, se seleccionó los documentos que respondieran directamente o indirectamente a las preguntas PICO de interés.

#### IV. RESULTADOS

Figura 1. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



## **A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA**

Se realizó una búsqueda de evidencia científica en bases de datos bibliográficas y otros, acerca de uso de bosentán en pacientes con HAP en clase funcional II, III, IV que hayan fracasado o presentaran intolerancia a la terapia con sildenafil. A continuación, se presenta lo encontrado según el tipo de evidencia revisada.

### **Guías de práctica clínica:**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Galiè N et al., 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) (Galiè et al. 2015).
- Taichman et al., Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. CHEST Guideline and Expert Panel Report (Taichman et al. 2014).

#### Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- McLaughlin et al, ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension (McLaughlin, Archer, et al. 2009). Si bien este documento no es una GPC, se realizó lectura de su contenido. Finalmente, este consenso de expertos no fue incluido debido a que solo menciona consideraciones relacionadas al tratamiento de la HAP mas no emite recomendaciones acerca de la terapia para los pacientes de interés para las preguntas PICO del dictamen.

### **Evaluaciones de tecnologías sanitarias:**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- CADTH. Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness — Recommendations Report (CADTH 2015).

#### Publicaciones **no** incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- MINSA - Seguro Integral de Salud. Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad de bosentán para hipertensión arterial pulmonar (SIS

2015). Esta ETS no se incluye debido a que no evalúan el uso de bosentán en el marco de las preguntas PICO de interés acorde a este dictamen.

- NICE. Epoprostenol, iloprost, bosentán, sitaxentan and sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in adults (NICE 2007). Es una revisión sobre terapias para HAP en la cual no se establece recomendaciones para las preguntas PICO de interés en este dictamen.

### **Revisiones sistemáticas:**

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Chen X, Zhai Z, Huang K, Xie W, Wan J, Wang C. Bosentán therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. *The clinical respiratory journal*. 2018 Feb 2 (Chen et al. 2018).

#### Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

Las siguientes revisiones sistemáticas no fueron incluidas debido a que no aportan evidencia directa o indirecta para las preguntas PICO de interés para el presente dictamen. Los estudios individuales útiles para esta revisión han sido descritos en el documento en la siguiente sección.

- He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circulation Journal*. 2010;74(7):1458-64 (He et al. 2010).
- Guo L, Liu YJ, Xie ZL. Safety and tolerability evaluation of oral bosentán in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Mar 1;18(5):638-45 (Guo, Liu, and Xie 2014).
- Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(3):157-65 (Bai et al. 2011).
- Buckley MS, Staib RL, Wicks LM. Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Clinical Practice*. 2013 May;67:13-23 (Buckley, Staib, and Wicks 2013).

- Igarashi A, Inoue S, Ishii T, Tsutani K, Watanabe H. Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension. *International heart journal*. 2016;57(4):466-72 (Igarashi et al. 2016).
- Lee YH, Song GG. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentán for treatment of pulmonary arterial hypertension. *The Korean journal of internal medicine*. 2013 Nov;28(6):701 (Lee and Song 2013).
- Kuang HY, Wu YH, Yi QJ, Tian J, Wu C, Shou WN, Lu TW. The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentán for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2018 Mar;97(10) (Kuang et al. 2018).
- Kuntz M, Leiva-Juarez MM, Luthra S. Systematic review of randomized controlled trials of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Lung*. 2016 Oct 1;194(5):723-32 (Kuntz, Leiva-Juarez, and Luthra 2016).
- Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ open*. 2013 Aug 1;3(8):e003113 (Kuwana et al. 2013).
- Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(2) (Liu et al. 2013).
- Liu HL, Chen XY, Li JR, Su SW, Ding T, Shi CX, Jiang YF, Zhu ZN. Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest*. 2016 Aug 1;150(2):353-66 (Liu et al. 2016b).
- Gao XF, Zhang JJ, Jiang XM, Ge Z, Wang ZM, Li B, Mao WX, Chen SL. Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a network meta-analysis of 32 randomized clinical trials. *Patient preference and adherence*. 2017;11:871 (Gao et al. 2017).

## **Ensayos clínicos**

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:



- Wilkins et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) Study (Wilkins et al. 2005).
- McLaughlin et al. Bosentán added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension (McLaughlin et al. 2015).

### **Estudios observacionales**

Específicamente ECA sobre uso de bosentán en pacientes con la condición de fracaso a la terapia con sildenafil no se encontraron en la revisión de la evidencia científica. De manera adicional, se incluye el siguiente estudio observacional, aunque este no aporte evidencia directa para la pregunta de interés del presente dictamen, reporta resultados clínicos en pacientes con la condición de fracaso a sildenafil.

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Dardi F et al. Combining bosentán and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights (Dardi et al. 2015).

### **Ensayos clínicos registrados en el portal ClinicalTrials ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)):**

No se identificó ECA registrados que evalúen el uso de bosentán en pacientes con HAP clase funcional II III, IV con fracaso o intolerancia a sildenafil.

## **F. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA**

### **i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICAS**

LAS GPC incluidas en el presente dictamen aportan recomendaciones generales para pacientes con HAP que presenten fracaso a la monoterapia, no habiendo recomendaciones específicas para el fracaso terapéutico con sildenafil. Las GPC no exponen recomendaciones frente al escenario de intolerancia a la monoterapia con sildenafil.

**Galiè N et al., 2015 - ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) (Galiè et al. 2015)**

Esta GPC sobre hipertensión pulmonar, elaborada por la Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea de Respiratorio (ESC/ERS, por sus siglas en inglés), basa sus recomendaciones en la calidad de la evidencia científica y consenso de expertos, clasificándola en clases: I, IIA, IIB, y III<sup>1</sup>.

ESC/ERS señala que la realización de esta guía incluyó una revisión exhaustiva de la evidencia publicada sobre diagnóstico, tratamiento, prevención y rehabilitación según las normas de la ESC para la elaboración de GPC, clasificando la información según grado de recomendación y nivel de evidencia. Empleando los criterios del Domino N° 3 “Rigor del desarrollo” de la guía AGREE II para la evaluación de la calidad de GPC, se encontró las siguientes limitaciones en la metodología: no se especifica el período en el cuál se realizó la búsqueda de información, falta de una descripción clara sobre las bases de datos bibliográficas empleadas y la selección de los estudios, falta de un proceso de revisión externa, y la no mención de planes de actualización de la guía a futuro. Un punto adicional es que algunos integrantes del equipo elaborador de la guía declararon haber recibido honorarios por parte de la industria farmacéutica, y parte de ellos, haber participado en los estudios de fármacos específicos como ponentes, consultores, investigadores, entre otros.

La GPC de ESC/ERS recomienda que, en caso la monoterapia con un producto farmacéutico específico para HAP no sea efectiva, se indique el uso de terapia secuencial, lo que significa, adicionar otro fármaco específico para HAP en el esquema terapéutico (Recomendación IIB, nivel de evidencia C), siendo una de las posibilidades el uso de bosentán añadido a sildenafil para pacientes con HAP. Esta recomendación ayuda a responder a las preguntas PICO del dictamen sobre fracaso a la terapia con sildenafil, ya que brinda una recomendación para pacientes a los que la monoterapia con sildenafil no ha presentado respuesta adecuada, es decir, para los que presentan fracaso. La recomendación se basa en dos estudios sobre el uso de bosentán en pacientes con HAP previamente tratados con sildenafil (estudios de Mclaughlin et al., y Dardi et al.) La evidencia para la recomendación es de baja calidad al no establecerse en el ensayo clínico la condición de fracaso de la monoterapia con sildenafil, y el no contar con aleatorización de los participantes en el estudio observacional. Mayor información

---

<sup>1</sup>Clasificación de la evidencia en GPC ESC/ERS:

Clase I: Evidencia y/o acuerdo general en que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento

Clase IIa: El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia

Clase IIb: La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión

Clase III: Evidencia o acuerdo general que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial

sobre estos estudios podrá ser revisada en la descripción individual realizada en este dictamen.

Para la pregunta PICO final sobre pacientes que presentan intolerancia a la terapia con sildenafil, ESC/ERS no establece recomendaciones.

**Taichman et al., Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. CHEST Guideline and Expert Panel Report (Taichman et al. 2014)**

Esta GPC realizada por el grupo CHEST del Colegio Americano de Médicos del Tórax (ACCP, por sus siglas en inglés), brinda recomendaciones para la terapia farmacológica en pacientes con HAP. Los autores han empleado la guía IOM para el desarrollo del documento.

La guía CHEST recomienda adicionar un segundo fármaco para pacientes con estado clínico no adecuado después de que la monoterapia con un fármaco de otro grupo farmacológico no haya sido exitosa, aunque no emite una recomendación específica ante el fracaso de la monoterapia con sildenafil y la posterior adición de bosentán. La monoterapia con bosentán es recomendada para retrasar el tiempo de empeoramiento clínico (Grado CB), mejorar 6MWD (Grado 1B), y disminuir el número de hospitalizaciones a corto plazo (Grado 2C)<sup>2</sup>.

Sobre el rigor metodológico, siguiendo los criterios AGREE II sobre rigor de desarrollo de una GPC, se señala que para la realización de esta guía se realizó una revisión exhaustiva de la evidencia publicada a través de la realización de una revisión sistemática de la literatura que incluyó las bases de datos MEDLINE, Embase y la Librería Cochrane desde 1990 a abril del 2013, incluyéndose ECA. La guía contó con evaluación por miembros autonombrados pertenecientes a las sociedades involucradas en la realización de la GPC además de miembros del CHEST. las limitaciones de la metodología, no menciona planes de actualización de la guía a futuro y que parte de los autores han recibido honorarios por compañías farmacéuticas como ponentes, investigadores, miembros de comités consultores, entre otros. Algunos expertos involucrados en el desarrollo de las guías formaron parte de equipos de investigación sobre HAP.

La recomendación de la guía CHEST ayuda a responder parcialmente a las preguntas PICO del dictamen ya que brinda una recomendación para pacientes a los que la monoterapia con un agente específico para la HAP no ha presentado respuesta adecuada, recomendando el uso de la terapia con bosentán para algunos desenlaces

---

<sup>2</sup> Sistema de calificación para la evidencia

A: Alta; B: Moderada; C: Baja; CB: Basado en consenso

clínicos de interés para pacientes con HAP. Sin embargo, no se expone recomendación para pacientes con intolerancia a sildenafil.

## ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### **CADTH. Therapeutic Review Report. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness — Recommendations Report (CADTH 2015)**

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, CADTH (Agencia canadiense para la evaluación de drogas y tecnologías en salud) como resultados de su meta-análisis en red, señala que no existe diferencia entre los productos farmacéuticos disponibles para HAP usadas como monoterapia en pacientes no tratados. Para su contexto (Canadá) recomienda el uso de sildenafil, como una de las terapias preferentes para el adulto con HAP en clase funcional II y III, basado en una evaluación de costo-efectividad. Además, señala que, con la evidencia actual, no se puede establecer un tiempo de tratamiento de terapia con sildenafil para optar por un cambio de terapia o adición de otro producto farmacéutico, siendo necesario que el especialista sea el que determine este cambio, en base a factores específicos del paciente y respuesta a la terapia.

CADTH recomienda la adición de un producto farmacéutico específico para HAP, en pacientes que fracasen con la monoterapia en el control adecuado de su enfermedad. Para esta recomendación, CADTH se basó en cuatro estudios con terapia combinada adicionada versus monoterapia. Esto se correspondería con la necesidad de brindar una terapia que responda ante el progreso de la enfermedad. CADTH recomienda que, al brindarse terapia combinada, se evalúe individualmente el riesgo beneficio para el paciente a tratar, recalando la necesidad de contar con personal capacitado e instalaciones equipadas para el manejo de pacientes con HAP. Esta recomendación aplica de forma general para todos los productos farmacéuticos específicos para HAP, no existiendo una recomendación específica para el uso de bosentán en pacientes con fracaso a sildenafil. Está recomendación es útil para las preguntas PICO de interés del dictamen sobre fracaso a la terapia con sildenafil.

Finalmente, CADTH emite una tercera recomendación en la que señala no poderse recomendar terapias para subgrupos específicos de pacientes con HAP, incluyendo al subgrupo de pacientes que puedan ser intolerantes a algún producto farmacéutico específico para HAP. Esto lo sustenta desde la no existencia de estudios que comparan directamente drogas para posibles subpoblaciones de interés como sería los intolerantes

a una terapia en específico. De esta forma, CADTH no emite una recomendación para pacientes con intolerancia a sildenafil

La evidencia usada por la elaboración de esta ETS se corresponde a una revisión sistemática que incluyó 20 ECA que evaluaron seguridad y eficacia (cuatro de los cuales incluyeron a bosentán). Los detalles sobre la elaboración y metodología empleada por CADTH se encuentran disponibles en el texto completo de la ETS.

### **iii. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Se incluyó la RS realizada por Chen et al. Esta RS compara la eficacia y seguridad de la terapia con bosentán comparada con placebo en pacientes con HAP no previamente tratados. La razón de la inclusión de este documento radica en que, ante el escenario de intolerancia a sildenafil, no existe otra alternativa terapéutica disponible en el peticorio farmacológico de EsSalud para pacientes con HAP. Esta RS no incluye a pacientes que hayan presentado intolerancia a la terapia con sildenafil. Sin embargo, aportaría evidencia indirecta para responder las preguntas PICO del presente dictamen al comparar bosentán versus placebo en pacientes sin tratamiento previo, no incluyendo de esta manera, a pacientes que hayan presentado previamente intolerancia a la terapia con sildenafil.

**Chen X, Zhai Z, Huang K, Xie W, Wan J, Wang C. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis. The clinical respiratory journal. 2018 Feb 2 (Chen et al. 2018)**

El estudio de Chen et al., evalúa los efectos específicos de seguridad y eficacia de bosentán para pacientes con HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. En cuanto a la metodología, los autores realizaron una RS y MA de ECA que compararan la eficacia y la seguridad del tratamiento con bosentán para la HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Con fines de interés de este dictamen, solo se tomaron los resultados para pacientes con HAP.

Los autores incluyeron diez ECA que cumplieron con sus criterios de inclusión, de ellos, ocho fueron en pacientes con HAP, señalándose que finalmente para el meta-análisis se tuvo 536 pacientes en el grupo de bosentán y 467 en el grupo de placebo. De estos ocho estudios, seis compararon bosentán adicionado a la terapia de soporte comparado contra placebo, mientras que los otros dos estudios lo comparaban adicionado a sildenafil o eprostenol. La terapia de bosentán en general fue dada a dosis de 65 mg, dos veces al

día durante las primeras 4 semanas para posteriormente, indicarse a 125 mg dos veces a día. Este esquema de dosis se corresponde a lo indicado en los insertos del medicamento para EMA y FDA, y en la guía ESC/ERS para hipertensión pulmonar.

#### **Resultados en capacidad funcional:**

Los pacientes con HAP en el grupo de bosentán tuvieron 35.7 metros adicionales de caminata en promedio comparado con los del grupo placebo luego de 12 a 26 semanas de tratamiento ( $p < 0.01$ ), como resultados de la prueba 6MWD. Los autores no hallaron sesgos de publicación al emplear Funnel plots. En cuanto al cambio en la clase funcional los pacientes en el grupo de bosentán presentaron disminución en el deterioro de clase ( $p = 0.03$ ).

#### **Resultados sobre seguridad:**

Comparado al grupo placebo, los participantes del grupo de bosentán presentaron aproximadamente 2.6 veces el riesgo de presentar anormalidades de la función hepática en pacientes con HAP. No se encontró diferencias significativas entre el grupo tratado con placebo y el tratado con bosentán en cuanto a la mortalidad ( $RR = 0.6$ ,  $p = 0.11$ ), eventos adversos en general ( $RR = 1.0$ ,  $p = 0.89$ ) y eventos adversos serios ( $RR = 0.08$ ,  $p = 0.08$ ).

### **iv. ENSAYOS CLÍNICOS**

Se incluyeron dos ECA. Ambos documentos aportan evidencia indirecta para la población específica de las preguntas PICO de interés debido a que no definen la condición de intolerancia o fracaso a la terapia con sildenafil.

#### **Wilkins et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) Study (Wilkins et al. 2005)**

El estudio SERAPH fue un ensayo clínico, fase III, doble ciego que buscó comparar la terapia con sildenafil versus la terapia con bosentán. Para ello, seleccionaron a pacientes que asistieran de modo consecutivo a un centro hospitalario del Reino Unido, entre febrero del 2012 y setiembre del 2013 con HAP debida a causa idiopática o relacionada a enfermedades del tejido conectivo. Para incluir a un paciente con diagnóstico de HAP, la confirmación de esta condición debió haber sido obtenido durante la prueba de catéter cardíaco derecho con un resultado de presión media de arteria

pulmonar > 25 mmHg. Este diagnóstico debió darse dentro de los 12 meses previos a la inclusión en el estudio.

Los participantes en la línea de base del estudio, presentaban síntomas de la enfermedad (HAP) y habían tenido tratamiento previo con terapia convencional para la enfermedad (diuréticos, digoxina y anticoagulantes). En la prueba 6MWD debían presentar resultados entre los 150 a 450 metros. Pacientes que presentaron enzimas hepáticas elevadas >3 veces el límite superior, tratamiento previo con bosentán o sildenafil, o habían requerido el uso de emergencia de terapia con prostanoides, fueron excluidos del estudio.

En el estudio, participaron 26 pacientes, todos con HAP en clase funcional III. Fueron aleatorizados a recibir bosentán (62.5 mg, dos veces al día) o sildenafil (50 mg, dos veces al día) durante las primeras cuatro semanas. Luego de ello, se cambió la titulación de los productos farmacéuticos, en el caso de los tratados con sildenafil, se pasó a 50 mg tres veces al día, mientras que los que recibieron bosentán, la dosis pasó a 125 mg dos veces por día. Esta nueva dosis fue dada por 12 semanas. Posterior al quinto mes de participación, todos los participantes entraron a la fase de etiqueta abierta, recibiendo bosentán. Es importante señalar que los pacientes entraron a la fase de etiqueta abierta posterior al cumplimiento del tiempo de seguimiento. Del total, 13 pacientes completaron el protocolo de estudio en el grupo de sildenafil, y 12 en el de bosentán. Un paciente falleció súbitamente en la semana 14 de terapia con sildenafil.

#### **Resultados en capacidad funcional:**

La capacidad funcional fue medida con la prueba de caminata en seis minutos (6MWD, por sus siglas en inglés). Como resultados, se reportó una mejora en la prueba 6MWD en ambos grupos al analizar datos individuales de pacientes a la semana 16 de tratamiento ( $p < 0.01$  para ambos grupos). No se evidenció diferencia entre los mismos en el análisis por intención a tratar. En el grupo de sildenafil, el incremento en promedio fue de 75 m, mientras que en el grupo de bosentán fue de 59 m para la prueba 6MWD. Si bien estas diferencias fueron claras, empleando las metas de la guía ESC/ERS, estos valores no serían clínicamente significativos.

#### **Resultados en calidad de vida:**

La calidad de vida fue medida con el empleo del Kansas City Cardiomyopathy Quality-of-Life questionnaire. No se evidenció diferencias en la calidad de vida entre ambos grupos en el análisis por intención de tratar, aunque en el caso de los pacientes que completaron el protocolo del estudio, se presentó una mejor respuesta en los tratados con sildenafil (27 puntos; IC95 %: 19 a 35) comparados a los tratados con bosentán (6 puntos; IC95 %:

-6 a 17). El cuestionario sobre calidad de vida empleado no dispone de un estudio que valide su utilidad para pacientes con la condición de estudio para este dictamen. Los autores no reportaron valores p para esta medición. Cabe precisar que guías como la de hipertensión pulmonar desarrolladas por ESC/ERS señalan que, si bien algunos cuestionarios genéricos sobre calidad de vida demuestran utilidad para pacientes con HAP, al no existir estudios comparativos en el tema, no se puede recomendar alguna herramienta sobre otra para evaluar la calidad de vida en estos pacientes. Por ello, estos resultados deberían ser tomados como preliminares acerca de lo evaluado.

### **McLaughlin et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. (McLaughlin et al. 2015)**

Ensayo clínico, fase III, doble ciego, aleatorizado, dirigido por eventos que buscó evaluar el efecto de bosentán en el curso clínico a largo plazo de pacientes con HAP sintomática que se encontraban recibiendo sildenafil a través de la medición de un desenlace compuesto (primer reporte de morbilidad o mortalidad). En total, 334 pacientes mayores de 18 años con HAP que recibieron una dosis estable de sildenafil ( $\geq 20$  mg, tres veces por día) por tres meses. Si bien el estudio aporta información útil al incluir participantes dentro del grupo de interés para este dictamen, estos no cumplían la condición de fracaso previo o intolerancia a la terapia con sildenafil, o no fue reportada o medida por los autores.

El desenlace primario compuesto fue la aparición de morbilidad/mortalidad, definida por la muerte del paciente, hospitalización debido a empeoramiento de la HAP o inicio de terapia con prostanoides intravenosos, septotomía atrial, trasplante pulmonar o empeoramiento de la HAP. El empeoramiento de la HAP fue definido por: un empeoramiento moderado o grave de los síntomas según la prueba de autoevaluación global del paciente junto a la iniciación de prostanoides (subcutáneos o inhalados) o uso de bosentán a etiqueta abierta; no presentarse cambios o el ligero empeoramiento de los síntomas junto a una disminución en la prueba 6MWD mayor al 20 % obtenido en la prueba previa o mayor del 30 % obtenido en la primera evaluación junto a la iniciación de prostanoides (subcutáneos o inhalados) o el uso de bosentán a etiqueta abierta.

Los desenlaces secundarios incluyeron: cambios en la prueba 6MWD a las 16 semanas; cambio en la clase funcional OMS a las 16 semanas; tiempo a la primera ocurrencia de muerte por cualquier causa, hospitalizaciones debido a HAP o inicio de terapia intravenosa con prostanoides, septotomía atrial, o trasplante pulmonar; y muerte por cualquier causa. También evaluaron cambio en el péptido natriurético pre-cerebral.



Del total, 175 fueron randomizados a placebo y 159 a bosentán (62.5 mg b.i.d. por 4 semanas, luego 125 mg diarios) mientras se continuó con la terapia de sildenafil sin cambio de dosis.

### **Resultados en mortalidad:**

Del total de participantes, el 51,4 % de pacientes con adición de placebo a la terapia con sildenafil y en el 42.8 % de pacientes con adición de bosentán presentaron un evento primario (muertes, hospitalizaciones o agravamiento de la enfermedad). El 10.3 % en el grupo de placebo y 6.3 % en el grupo de bosentán, fallecieron. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Adicionalmente, el empeoramiento clínico se presentó en el 29.7 % de pacientes en el grupo de placebo, comparado con el 20.1 % en el grupo de bosentán. El hazard ratio de presentar un evento primario (muerte, hospitalización o uso de prostanoides como terapia) en el grupo de bosentán comparado con placebo no fue estadísticamente significativo (HR= 0.83; IC97.31 %: 0.58-1.19, p= 0.25).

### **Resultados en desenlaces secundarios (capacidad funcional y seguridad)**

Debido a que el estudio no logró alcanzar el objetivo primario propuesto, los autores realizaron los siguientes análisis en calidad exploratoria. Esto es importante para determinar la utilidad de los mismos como evidencia, siendo considerados de baja calidad. En cuanto a capacidad funcional, no se encontró una diferencia significativa en la clase funcional entre ambos grupos y la aparición del primer episodio de muerte. La media de 6MWD empeoró en  $14.6 \pm 80.4$  m en el grupo de placebo y mejoró a las 16 semanas en  $7.2 \pm 66.0$  m en el grupo de bosentán, siendo la diferencia entre los grupos (21,8 m; IC 95%: 5.9 – 37.8 m, p=0.0106) Sobre seguridad, en el análisis de 333 participantes, el 12.6 % de participantes del grupo de placebo y el 24.5 % de participantes en el grupo de bosentán presentaron efectos adversos. El efecto adverso más común fue el empeoramiento clínico.

## **v. ESTUDIOS OBSERVACIONALES**

### **Dardi F et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights.(Dardi et al. 2015)**

El estudio observacional de Dardi et al., se incluyó en el presente dictamen al reportar resultados clínicos en participantes con fracaso a la terapia con sildenafil. Sin embargo consideraciones metodológicas, incluyendo la no aleatorización, y de la forma de presentación de resultados limitan su utilidad como evidencia.

Este estudio incluyó data procedente de 192 participantes con HAP de un establecimiento de salud en Italia, que recibieron terapia combinada de sildenafil-bosentán entre octubre de 2003 a diciembre de 2013. Los pacientes incluidos fueron considerados, previamente, con fracaso terapéutico a sildenafil o bosentán como terapia específica inicial para HAP, medido al ser evaluados en su visita al consultorio médico durante el 3 o 4 mes de tratamiento y no alcanzar las metas propuestas (NYHA I/II; 6MWD de al menos 500 para menores de 50 años o 380 para mayores de 50 años; índice cardíaco 2.5, y presión auricular derecha 10 mmHg). Cabe precisar que estos puntos de corte para la prueba 6MWD fueron arbitrariamente determinados y no correspondieron a los recomendados por la GPC de la ESC/ERS que da un valor de >440 m como meta terapéutica.

Los pacientes tuvieron una media de edad de 50 años al inicio del período de estudio, con una razón de mujeres: varones de 3:2. A los pacientes que no obtuvieron una mejora a los tres o cuatro meses de terapia con sildenafil o que en un control posterior presentaran deterioro en su clase funcional o capacidad de ejercicio, se les fue ofrecido la terapia combinada de sildenafil más bosentán. Para los pacientes con tratamiento inicial con bosentán y en caso de fracaso terapéutico, se les oferta la terapia combinada junto a sildenafil.

Los autores reportan una mejora significativa en la clase funcional, capacidad de ejercicio y en parámetros hemodinámicos después de 3 a 4 meses de terapia combinada de bosentán y sildenafil. La mejora en la prueba 6MWD estaría dentro del corte considerado favorable en la GPC de la ESC/ERS. Además, reportaron una supervivencia del 91%, 69% y 59% al primer, tercer y quinto año, respectivamente.

Una de las limitaciones importantes para extrapolar los resultados de este estudio a nuestra población de interés radica en que se reporta, de manera conjunta, los resultados de los pacientes de ambos grupos, sin poderse hacer distinción para los pacientes con fracaso inicial a la monoterapia con sildenafil y para el fracaso inicial con bosentán. De esta manera, no es posible comparar resultados entre los pacientes que tuvieron una terapia inicial con bosentán y posteriormente se les adiciono sildenafil, y los datos de los pacientes que iniciaran terapia con sildenafil y que posteriormente se le adicionara bosentán, limitaciones reportadas también por los autores del estudio. La no posibilidad de comparar individualmente los resultados limita la utilidad como evidencia, siendo considerada *per se* baja, al ser un estudio observacional de pacientes que no fueron seleccionados de forma aleatorizada.

## V. DISCUSIÓN

La evidencia de la eficacia y seguridad de la terapia con bosentán para pacientes con HAP, clase funcional II, III, y IV, con fracaso o intolerancia a sildenafil es escasa. Específicamente, se incluyeron dos guías de práctica clínica (GPC), una evaluación de tecnología sanitaria (ETS), dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III, una revisión sistemática (RS) y un estudio observacional. Los documentos incluidos aportan evidencia indirecta para las preguntas PICO de este dictamen pues no incluyen a la población de interés del presente dictamen (pacientes con HAP con fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil).

Las guías ESC/ERS y CHEST señalan que en caso al fallo de monoterapia con algún fármaco específico para HAP, incluyendo sildenafil, es posible el reemplazo por otro fármaco específico para HAP o la adición de otro fármaco específico para HAP a la terapia actual del paciente. Estas recomendaciones están hechas de modo general para todo producto farmacéutico específico para HAP, y dado que no se hacen recomendaciones específicas para el uso de bosentán ante un escenario de fracaso a la terapia con sildenafil, es razonable entender que, para los autores de estas guías, se pueda emplear bosentán cuando sildenafil no es una alternativa apropiada. Dentro de la evidencia para realizar esta recomendación, las GPC mencionadas emplearon los estudios de McLaughlin et al. y Dardi et al., previamente descritos en el presente dictamen. Las GPC de ESC/ERS y CHEST no establecen recomendaciones en caso de intolerancia a sildenafil para pacientes con HAP. La ETS de CADTH menciona que, ante el escenario de fracaso terapéutico a una monoterapia específica para HAP, se pueda emplear otro fármaco específico para HAP o adicionar un fármaco específico para HAP de otro grupo. Para el escenario de intolerancia a sildenafil, la agencia canadiense no establece una recomendación, señalando que no existe evidencia de ensayos clínicos para ese escenario. De esta manera, las GPC y la ETS recomienda el cambio o adición de un producto farmacéutico específico para HAP en caso de fracaso a la monoterapia para HAP. Las GPC y la ETS no establecen recomendaciones para el escenario de intolerancia a la terapia con sildenafil.

Si bien no se encontró evidencia directa, se incluyen dos ensayos clínicos que proporcionaron evidencia indirecta que ayuda a responder a la pregunta PICO. Así, el estudio de McLaughlin et al., aunque no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la aparición de casos de muerte o empeoramiento clínico con hospitalización entre los pacientes en tratamiento con bosentán adicionado a una terapia de base con sildenafil versus a los que se les adiciono placebo para la misma terapia (HR = 0.83, IC97 %: 0.58-1.19, p=0.2508). Se encontró una media de 6MWD que

empeoró en  $14.6 \pm 80.4$  m en el grupo de placebo y mejoró a las 16 semanas en  $7.2 \pm 66.0$  m en el grupo de bosentán (diferencia entre los grupos = 21,8 m; IC 95%: 5.9 – 37.8 m,  $p=0.0106$ ). En el estudio de Wilkins et al., que comparó la adición de sildenafil con la adición de bosentán en pacientes que tenían terapia convencional para HAP, se reportó una mejora en la capacidad funcional mediada con la prueba 6MWD para ambos brazos de estudio comparados con su basal ( $p<001$  para ambos grupos), y no se encontró diferencias entre ambos grupos al final. Del mismo modo, tampoco encontró diferencias en la calidad de vida al finalizar el estudio. De esta manera, el estudio de McLaughlin et al. reporta una mejoría en la prueba 6MWD con el empleo de bosentán, comparado con placebo, adicionado a una terapia previa con sildenafil para HAP, y el estudio de Wilkins et al., encuentra una mejora en la prueba 6MWD comparada con el basal, en el grupo de bosentán. La limitación para poder utilizarse estos ECA como evidencias se basa en la no definición de la condición de fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil en pacientes tratados con ese producto farmacéutico, siendo que la población de interés del presente dictamen incluye pacientes con HAP que presentan estas condiciones. De esta forma, los resultados deben ser considerados como no concluyentes, ya que no permiten distinguir los efectos atribuibles al bosentán para la población de interés (fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil).

En el estudio observacional de Dardi et al., que evaluó la respuesta a corto plazo de la adición de bosentán o sildenafil a pacientes con fracaso previo a uno de estos fármacos, reportaron una mejora significativa en la clase funcional y para la prueba 6MWD, con una supervivencia de 91 %, 69 % y 59 % para el primer, tercer y quinto año en pacientes con terapia combinada de sildenafil y bosentán. Sin embargo, la no aleatorización de los participantes y la presentación de resultados de forma conjunta (no se presentan resultados independientemente para los tratados inicialmente con sildenafil o bosentán) no permite atribuir dicha mejora a la adición de bosentán. Estas limitaciones metodológicas y de presentación de resultados pueden llevar a un sesgo en la interpretación de los hallazgos y su utilidad. Así, la evidencia de ECA y este estudio observacional es en general consistente de que bosentán puede beneficiar en cuanto a valores de la prueba 6MWD en pacientes en fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil.

Para la condición de intolerancia a sildenafil, y al no existir otros fármacos específicos para HAP dentro del petitorio farmacológico de EsSalud para la población de interés, se incluyó una RS con MA sobre la eficacia y seguridad de bosentán comparado con placebo para pacientes con HAP. Los resultados de este MA indican un efecto favorable del bosentán, comparado con placebo en la capacidad funcional de los pacientes indicado como una menor disminución en el deterioro de clase ( $p=0.03$ ) y una mejora en la prueba 6MWD ( $p<0.01$ ). Sin embargo, los pacientes en terapia con bosentán presentaron hasta

2.6 veces el riesgo de tener alteraciones hepáticas. No se encontró diferencias en cuanto a la mortalidad (RR = 0.6, p = 0.11), eventos adversos en general (RR = 1.0, p= 0.89) y eventos adversos serios (RR= 0.08, p= 0.08). Esto sugiere que la mejora brindada por el bosentán estaría en el componente funcional de los pacientes con HAP.

Cabe mencionar que la evidencia evaluada sobre la eficacia de bosentán emplea la prueba de la caminata en seis minutos (6MWD) como subrogado clínico. Esta prueba suele emplearse como desenlace primario de la mayor parte de estudios en HAP. La prueba 6MWD es una prueba simple y económica, de fácil aplicación, repetible y conveniente para usar en grandes grupos de pacientes.(McLaughlin, Badesch, et al. 2009, McLaughlin et al. 2013) Entre las consideraciones sobre esta prueba, sus resultados se ven influenciados por múltiples factores tales como: edad, altura, peso, género, etnicidad, comorbilidades, uso de O<sub>2</sub> suplementario, nivel de motivación, longitud del corredor utilizado para la prueba, el efecto de aprendizaje por repetición de la prueba y el estado de ánimo.(Rasekaba et al. 2009, ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories 2002) Se conoce que, a mayor grado de compromiso funcional, según la clasificación NYHA, menor distancia es cubierta por el paciente con HAP en la prueba 6MWD. La meta terapéutica para un paciente con HAP sería de 380 a 440 m, siendo que los pacientes que alcanzan esta meta presentan un mejor pronóstico sin importar la aproximación terapéutica o terapia específica empleada (McLaughlin et al. 2013). A la fecha, no se tiene establecida cuál es el valor en metros para la diferencia en resultados de la prueba 6MWD basal y posterior al tratamiento específico para la HAP, que represente una diferencia clínicamente significativa, proponiéndose a la fecha valores de más de 41 m.(Mathai et al. 2012, Gabler et al. 2012, Gilbert et al. 2009)

Si bien la utilidad de la prueba 6MWD como subrogado clínico, en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y enfermedad pulmonar crónica, y funcionalidad en pacientes en rehabilitación cardíaca, ha sido establecida,(Redelmeier et al. 1997, Du Bois et al. 2011, Hamilton and Haennel 2000) la utilidad de la prueba 6MWD como desenlace clínico subrogado para HAP es aún controversial. Estudios previos encuentran el resultado de 6MWD como un factor pronóstico para la supervivencia, siendo que agencias reguladoras consideran a esta prueba como un desenlace importante por sí mismo. Al respecto, el estudio de Gabler et al., de validación de la prueba 6MWD como desenlace subrogado clínico para la probabilidad de un evento clínico (incluyendo muerte, trasplante pulmonar, septostomía atrial, hospitalización por empeoramiento clínico, retiro por empeoramiento por fallo cardíaco derecho o adición de otra medicación para HAP) en pacientes con HAP, encontró que la diferencia pos tratamiento de 12 semanas en el valor de la prueba 6MWD sería responsable del 22.1% (IC: 12.1 % - 31.1 %; p<0.001) del efecto del tratamiento. Basado en la premisa propuesta por Freedman et al., del umbral de 50 a 75 % del efecto de tratamiento para considerar a un subrogado como válido para enfermedades crónicas,

la validez de la prueba 6MWD como subrogado clínico en pacientes con HAP sería moderada, y no suficiente por sí misma (Gabler et al. 2012, Freedman, Graubard, and Schatzkin 1992). Por ello, diversos autores sugieren que se complemente esta prueba con otras de tipo hemodinámico (Demir and Kucukoglu 2015, Gabler et al. 2012).

La prueba 6MWD es un subrogado moderado para la probabilidad de eventos clínicos de interés para pacientes con HAP, lo que haría que la evidencia obtenible de estudios que evalúan esta prueba para determinar eficacia clínica del tratamiento con bosentán en pacientes con HAP sea incierta. Sin embargo, se debe mencionar que productos farmacéuticos específicos para HAP como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (que incluye a sildenafil), análogos de la prostaciclina y otros fármacos antagonistas del receptor de endotelina (como bosentán) han sido previamente aprobados para su uso en pacientes con HAP empleando la prueba 6MWD como subrogado clínico (EMA 2005, Gabler et al. 2012, Liu et al. 2016a) y han demostrado eficacia para la mejora de la capacidad funcional en pacientes con HAP (Wang et al. 2014, Liu et al. 2016a). Bosentán es un fármaco que cuenta con autorización de uso como monoterapia o como parte de terapia conjunta con otros fármacos específicos para HAP.

Actualmente, en EsSalud, se tiene experiencia en el uso del fármaco bosentán. El reporte de Aguirre-Zurita et al., señala que se atendieron 36 pacientes con HAP y siete presentaron fracaso a la terapia con sildenafil en el Instituto Nacional Cardiovascular – EsSalud en el periodo de mayo 2012 a abril 2013, siendo que tras adicionarse bosentán como terapia combinada a 7 de estos pacientes, se reportó mejora en su capacidad funcional e incrementó en el valor de la prueba 6MWD (Aguirre-Zurita, Ercilla, and Sanabria 2016). En EsSalud, sildenafil es el fármaco específico empleado como monoterapia para el tratamiento de pacientes con HAP. Sin embargo, ciertos pacientes presentan respuesta inadecuada o intolerancia a sildenafil, por ello requerirían otra alternativa de tratamiento. Las GPC y consensos sobre HAP, señalan que en caso un paciente no responda adecuadamente a una terapia específica, podría prescribirse otro producto farmacéutico específico para HAP o adicionarle un fármaco específico de otro grupo terapéutico. Esto tendría sentido desde la plausibilidad biológica, siendo que fármacos con distintos mecanismos de acción y perfil de seguridad adecuado, tendrían un efecto terapéutico sinérgico o complementario frente a la HAP. En línea con lo mencionado previamente, el Dr. Marcos Lorenzo Pariona Javier médico especialista en cardiología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, mencionó en las reuniones técnicas que, en su experiencia profesional y en la de su institución, los pacientes con HAP tratados con bosentán han presentado buena respuesta a la terapia y que el número de pacientes con HAP con la condición de fracaso o intolerancia a sildenafil es menos de la tercera parte del total en tratamiento anualmente.

Con lo expuesto, no existe evidencia directa de la eficacia y seguridad de bosentán para pacientes con HAP que presentan fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil. Para la evaluación de la tecnología de interés en el presente dictamen, se ha tomado en cuenta la evidencia indirecta de los ensayos clínicos y de la RS incluidos, lo mencionado en las GPC y la ETS, la experiencia de EsSalud en el uso del producto farmacéutico bosentán, la plausibilidad biológica y el hecho de que todos los productos farmacéuticos usados para pacientes con HAP, incluyendo sildenafil, hayan sido aprobados en base a los resultados obtenidos con el subrogado 6MWD y que estos productos farmacéuticos hayan probado efectividad en el tiempo. Finalmente, la opinión del especialista va en línea con lo mencionado previamente.

## VI. CONCLUSIONES

- Se solicitó la evaluación de la eficacia y seguridad de bosentán para pacientes con HAP en clase funcional II, III y IV, que presentan la condición de fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil.
- Las GPC realizadas por ESC/ERS y CHEST y la ETS de CADTH recomiendan el uso de otro fármaco específico aprobado para la HAP como monoterapia o adicionado al fármaco previamente empleado en caso de fracaso a la monoterapia inicial con algún fármaco específica para la enfermedad. Para el escenario de intolerancia al sildenafil, estos documentos no establecen recomendaciones.
- No se dispone de ECAs o RS que brinden evidencia directa para la pregunta PICO de interés, al no definir la condición de fracaso o intolerancia a sildenafil de los participantes. McLaughlin et al., reportan una mejora en la prueba 6MWD a favor del grupo al que se le adicionó bosentán a una terapia de base con sildenafil comparado a los que se les adicionó placebo para la misma terapia. Wilkins et al., reportan una mejora en la prueba 6MWD para ambos brazos de estudio comparados con su basal, sin encontrar diferencias entre ambos grupos al comparar la adición de sildenafil o bosentán a pacientes previamente tratados con terapia convencional para HAP. Para la condición de intolerancia, se evaluó la RS de Chen et al., que reporta que los pacientes con HAP en el grupo de bosentán tuvieron 35.7 metros adicionales de caminata en promedio comparado con los del grupo placebo luego de 12 a 26 semanas de tratamiento en la prueba 6MWD.
- Existe un vacío terapéutico dentro de EsSalud para la población de interés del presente dictamen. EsSalud tiene experiencia previa del uso de bosentán, reportando mejora en la capacidad funcional de pacientes tras su uso. Productos farmacéuticos específicos para HAP como los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (que incluye a sildenafil), análogos de la prostaciclina y otros fármacos antagonistas del receptor de endotelina (como bosentán) han sido previamente aprobados para su uso empleando la prueba 6MWD como subrogado clínico y han demostrado eficacia para la mejora de la capacidad funcional en pacientes con HAP, existiendo plausibilidad biológica para su empleo en reemplazo o como terapia adicionada en pacientes con HAP que presentan fracaso a la monoterapia.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación  
- IETSI aprueba el uso de bosentán para el tratamiento de pacientes con



hipertensión arterial pulmonar, en clase funcional II, III, y IV, que sean intolerantes o que hayan presentado fracaso a la terapia con sildenafil. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N.º 1. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Se recomienda excluir el producto farmacéutico bosentán del Petitorio Farmacológico de EsSalud, considerando que el mismo no se encuentra dentro del PNUME ni listas complementarias, por lo cual, no se puede realizar actualización de las condiciones de uso en el Petitorio institucional.

Se sugiere a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con bosentán y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

### **Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)**

1. Mortalidad
2. Clase funcional
3. Prueba de la caminata de los 6 minutos
4. Paciente trasplantado pulmonar
5. Hospitalizaciones
6. Cateterismo cardíaco derecho
7. Enzimas hepáticas
8. BNP/ proBNP
9. Ecocardiografía
10. Eventos adversos

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

2008. "Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland." *Thorax* 63 (Suppl 2):ii1-ii41. doi: 10.1136/thx.2007.090480.

Aguirre-Zurita, Oscar, José Ercilla, and Saul Sanabria. 2016. "Hipertensión arterial pulmonar en el Instituto Nacional del Corazón EsSalud." *Revista de Cardiología del Cuerpo Médico del Instituto Nacional Cardiovascular* 1 (1):12-19.

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. 2002. "ATS statement: guidelines for the six-minute walk test." *Am J Respir Crit Care Med* 166:111-117.

Badesch, David B, Gary E Raskob, C Greg Elliott, Abby M Krichman, Harrison W Farber, Adaani E Frost, Robyn J Barst, Raymond L Benza, Theodore G Liou, and Michelle Turner. 2010. "Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry." *Chest* 137 (2):376-387.

Bai, Yuanyuan, Lan Sun, Shengshou Hu, and Yingjie Wei. 2011. "Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis." *Cardiology* 120 (3):157-165.

Benza, Raymond L, Dave P Miller, Robyn J Barst, David B Badesch, Adaani E Frost, and Michael D McGoon. 2012. "An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry." *Chest* 142 (2):448-456.

Buckley, MS, RL Staib, and LM Wicks. 2013. "Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension." *International Journal of Clinical Practice* 67:13-23.

CADTH. 2015. "Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness — Recommendations Report." accessed 10 Sep. [https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0006 PAH Recs Report.pdf](https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0006_PAH_Recs_Report.pdf).

Channick, Richard N, Gérald Simonneau, Olivier Sitbon, Ivan M Robbins, Adaani Frost, Victor F Tapson, David B Badesch, Sébastien Roux, Maurizio Rainisio, and Frédéric Bodin. 2001. "Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebocontrolled study." *The Lancet* 358 (9288):1119-1123.

Chen, Xinwang, Zhenguo Zhai, Ke Huang, Wanmu Xie, Jun Wan, and Chen Wang. 2018. "Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A systemic review and meta-analysis." *The clinical respiratory journal*.

Dardi, Fabio, Alessandra Manes, Massimiliano Palazzini, Cristina Bachetti, Gaia Mazzanti, Andrea Rinaldi, Alessandra Albin, Enrico Gotti, Enrico Monti, and Maria Letizia Bacchi Reggiani. 2015. "Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights." *European Respiratory Journal:ERJ*:02099-2014.

Demir, R., and M. S. Kucukoglu. 2015. "Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension." *Anatol J Cardiol* 15 (3):249-54. doi: 10.5152/akd.2015.5834.

Du Bois, Roland M, Derek Weycker, Carlo Albera, WZ Bradford, Ulrich Costabel, Alex Kartashov, Lisa Lancaster, PW Noble, SA Sahn, and Javier Szwarcborg. 2011. "Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference." *American journal of respiratory and critical care medicine* 183 (9):1231-1237.

EMA. 2005. "Revatio." [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revatio-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revatio-epar-product-information_es.pdf).

EMA. 2015. "Tracleer. Bosentan." accessed 08 Sep. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf).

EsSalud. 2017. "Petitorio farmacologico de EsSalud. Actualizado hasta la resolución IETSI N° 04-IETSI-ESSALUD 2017." accessed 20 Ago. [http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion\\_petitorio\\_farmacologico\\_ESSALUD\\_2017.xlsx](http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/compilacion_petitorio_farmacologico_ESSALUD_2017.xlsx).

FDA. 2001. "Tracleer." accessed 03 Sep. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2003/21290se8-001\\_tracleer\\_lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2003/21290se8-001_tracleer_lbl.pdf).

Freedman, L. S., B. I. Graubard, and A. Schatzkin. 1992. "Statistical validation of intermediate endpoints for chronic diseases." *Stat Med* 11 (2):167-78.

Frost, Adaani E, David B Badesch, Robyn J Barst, Raymond L Benza, C Gregory Elliott, Harrison W Farber, Abby Krichman, Theodore G Liou, Gary E Raskob, and Prieya Wason. 2011. "The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries." *Chest* 139 (1):128-137.

Gabler, Nicole B, Benjamin French, Brian L Strom, Harold I Palevsky, Darren B Taichman, Steven M Kawut, and Scott D Halpern. 2012. "Validation of six-minute-walk distance as a surrogate endpoint in pulmonary arterial hypertension trials." *Circulation: CIRCULATIONAHA*. 112.105890.

Galiè, Nazzareno, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, and Maurice Beghetti. 2015. "2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)." *European heart journal* 37 (1):67-119.

Gao, Xiao-Fei, Jun-Jie Zhang, Xiao-Min Jiang, Zhen Ge, Zhi-Mei Wang, Bing Li, Wen-Xing Mao, and Shao-Liang Chen. 2017. "Targeted drugs for pulmonary arterial hypertension: a

network meta-analysis of 32 randomized clinical trials." *Patient preference and adherence* 11:871.

Gilbert, Claire, Martin CJ Brown, Joseph C Cappelleri, Martin Carlsson, and Stephen P McKenna. 2009. "Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil." *Chest* 135 (1):137-142.

Guo, L, YJ Liu, and ZL Xie. 2014. "Safety and tolerability evaluation of oral bosentan in adult congenital heart disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 18 (5):638-45.

Hamilton, D. M., and R. G. Haennel. 2000. "Validity and reliability of the 6-minute walk test in a cardiac rehabilitation population." *J Cardiopulm Rehabil* 20 (3):156-64.

Hatano, Shuichi, Toma Strasser, and World Health Organization. 1975. "Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973."

He, Bing, Fengwen Zhang, Xueying Li, Chaoshu Tang, Guosheng Lin, Junbao Du, and Hongfang Jin. 2010. "Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension." *Circulation Journal* 74 (7):1458-1464.

Igarashi, Ataru, Sachie Inoue, Tomonori Ishii, Kiichiro Tsutani, and Hiroshi Watanabe. 2016. "Comparative effectiveness of oral medications for pulmonary arterial hypertension." *International heart journal* 57 (4):466-472.

Kiely, David G, Charlie A Elliot, Ian Sabroe, and Robin Condliffe. 2013. "Pulmonary hypertension: diagnosis and management." *Bmj* 346:f2028.

Kuang, Hong-Yu, Yu-Hao Wu, Qi-Jian Yi, Jie Tian, Chun Wu, We Nian Shou, and Tie-Wei Lu. 2018. "The efficiency of endothelin receptor antagonist bosentan for pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: A systematic review and meta-analysis." *Medicine* 97 (10).

Kuntz, Michael, Miguel M Leiva-Juarez, and Suvitesh Luthra. 2016. "Systematic review of randomized controlled trials of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension." *Lung* 194 (5):723-732.

Kuwana, Masataka, Hiroshi Watanabe, Nobushige Matsuoka, and Naonobu Sugiyama. 2013. "Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials." *BMJ open* 3 (8):e003113.

Lee, Young Ho, and Gwan Gyu Song. 2013. "Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension." *The Korean journal of internal medicine* 28 (6):701.

Liu, Chao, Junmin Chen, Yanqiu Gao, Bao Deng, and Kunshen Liu. 2013. "Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2).

Liu, H. L., X. Y. Chen, J. R. Li, S. W. Su, T. Ding, C. X. Shi, Y. F. Jiang, and Z. N. Zhu. 2016a. "Efficacy and Safety of Pulmonary Arterial Hypertension-specific Therapy in

Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials." *Chest* 150 (2):353-66. doi: 10.1016/j.chest.2016.03.031.

Liu, Huan-long, Xue-yan Chen, Jie-ru Li, Su-wen Su, Tao Ding, Chen-xia Shi, Yun-fa Jiang, and Zhong-ning Zhu. 2016b. "Efficacy and safety of pulmonary arterial hypertension-specific therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Chest* 150 (2):353-366.

Mathai, Stephen C, Milo A Puhan, Diana Lam, and Robert A Wise. 2012. "The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension." *American journal of respiratory and critical care medicine* 186 (5):428-433.

McGoon, Michael D, Raymond L Benza, Pilar Escribano-Subias, Xin Jiang, Dave P Miller, Andrew J Peacock, Joanna Pepke-Zaba, Tomas Pulido, Stuart Rich, and Stephan Rosenkranz. 2013. "Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries." *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Supplement):D51-D59.

McLaughlin, Vallerie, Richard N Channick, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Jean-Christophe Lemarié, Robert Naeije, Milton Packer, Rogério Souza, Victor F Tapson, Jonathan Tolson, and Hikmet Al Hiti. 2015. "Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension." *European Respiratory Journal* 46 (2):405-413.

McLaughlin, Vallerie V, Stephen L Archer, David B Badesch, Robyn J Barst, Harrison W Farber, Jonathan R Lindner, Michael A Mathier, Michael D McGoon, Myung H Park, and Robert S Rosenson. 2009. "ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association." *Journal of the American College of Cardiology* 53 (17):1573-1619.

McLaughlin, Vallerie V, David B Badesch, Marion Delcroix, Thomas R Fleming, Sean P Gaine, Nazzareno Galiè, J Simon R Gibbs, Nick H Kim, Ronald J Oudiz, and Andrew Peacock. 2009. "End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (1 Supplement):S97-S107.

McLaughlin, Vallerie V, Sean Patrick Gaine, Luke S Howard, Hanno H Leuchte, Michael A Mathier, Sanjay Mehta, Massimiliano Palazzini, Myung H Park, Victor F Tapson, and Olivier Sitbon. 2013. "Treatment goals of pulmonary hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Supplement):D73-D81.

McLaughlin, Vallerie V, Alicia Shillington, and Stuart Rich. 2002. "Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy." *Circulation* 106 (12):1477-1482.

NICE. 2007. "Epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in adults." accessed 09 Sep. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag382/documents/overview2>.

Peacock, AJ, NF Murphy, JJV McMurray, L Caballero, and S Stewart. 2007. "An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension in Scotland." *European Respiratory Journal*.

Rasekaba, Tschepo, AL Lee, MT Naughton, TJ Williams, and AE Holland. 2009. "The six-minute walk test: a useful metric for the cardiopulmonary patient." *Internal medicine journal* 39 (8):495-501.

Redelmeier, Donald A, Ahmen M Bayoumi, Roger S Goldstein, and Gordon H Guyatt. 1997. "Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients." *American journal of respiratory and critical care medicine* 155 (4):1278-1282.

Simonneau, Gerald, Michael A Gatzoulis, Ian Adatia, David Celermajer, Chris Denton, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, R Krishna Kumar, Michael Landzberg, and Roberto F Machado. 2013. "Updated clinical classification of pulmonary hypertension." *Journal of the American College of Cardiology* 62 (25 Supplement):D34-D41.

SIS. 2015. "Informe de evaluación rápida de tecnología sobre seguridad y efectividad de bosentán para hipertensión arterial pulmonar." <http://plataformagets.sis.gob.pe/handle/SIS/338>.

Sitbon, Olivier, Marc Humbert, Hilario Nunes, Florence Parent, Gilles Garcia, Philippe Hervé, Maurizio Rainisio, and G érald Simonneau. 2002. "Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival." *Journal of the American College of Cardiology* 40 (4):780-788.

Taichman, Darren B, Joe Ornelas, Lorinda Chung, James R Klinger, Sandra Lewis, Jess Mandel, Harold I Palevsky, Stuart Rich, Namita Sood, and Erika B Rosenzweig. 2014. "Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report." *Chest* 146 (2):449-475.

Wang, R. C., F. M. Jiang, Q. L. Zheng, C. T. Li, X. Y. Peng, C. Y. He, J. Luo, and Z. A. Liang. 2014. "Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: a systematic review." *Respir Med* 108 (3):531-7. doi: 10.1016/j.rmed.2014.01.003.

Wilkins, Martin R, Gideon A Paul, Julian W Strange, Nina Tunariu, Wendy Gin-Sing, Winston A Banya, Mark A Westwood, Alexander Stefanidis, Leong L Ng, and Dudley J Pennell. 2005. "Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study." *American journal of respiratory and critical care medicine* 171 (11):1292-1297.

## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de bosentán 125 mg, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante\* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, “Normativa para la Autorización y Uso de Productos Farmacéuticos No Incluidos en el Petitorio Farmacológico de ESSALUD”:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar con clase funcional II, III, IV, con fracaso o intolerancia a la terapia con sildenafil
<b>Grupo etario</b>	Mayores de 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar, confirmado por cateterismo cardíaco derecho, en clase funcional II, III, y IV.</li> <li>2. Fracaso en la terapia con sildenafil, definido por: No alcanzar meta de clase funcional I y II, prueba de la caminata de 6 minutos &gt;440m, BNP &lt; 50 ng/L (NT-proBNP &lt; 300 ng/L), PAD &lt; 8 mmHg, índice cardíaco = 2,5 l/min/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Intolerancia a la terapia con sildenafil, definido por reporte de reacción adversa medicamentosa al producto farmacéutico.</li> </ol>
<b>Presentar la siguiente información ADICIONAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rayos X</li> <li>- Electrocardiograma</li> <li>- Ecocardiografía: área de aurícula derecha, derrame pericárdico</li> </ul>



<p><b>debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b></p>	<p>- Parámetros hemodinámicos obtenidos por cateterismo cardiaco derecho</p>
<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada a al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mortalidad</li> <li>2. Clase funcional</li> <li>3. Prueba de la caminata de los 6 minutos</li> <li>4. Paciente trasplantado pulmonar</li> <li>5. Hospitalizaciones</li> <li>6. Cateterismo cardíaco derecho</li> <li>7. Enzimas hepáticas</li> <li>8. BNP/ proBNP</li> <li>9. Ecocardiografía</li> <li>10. Eventos adversos</li> </ol>
<p><b>Criterios para la suspensión del medicamento.</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1.</li> <li>2. Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria.</li> <li>3. Falta de eficacia. Negativa de uso por parte del paciente.</li> </ol>

\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de cardiología y de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1: Estrategias de búsqueda**

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> ) Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2018		Resultado
Estrategia	#1	"Hypertension, Pulmonary"[Mesh] OR "pulmonary Hypertension"[tiab]	45177
	#2	bosentan[Supplementary Concept] OR bosentan[tiab] OR Tracleer[tiab] OR "Ro-47-0203"[tiab]	2476
	#3	((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[[]] 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])))	1284822
	#4	#1 AND #2 AND #3	203

Base de datos	Embase ( <a href="https://www.embase.com">https://www.embase.com</a> ) Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2018		Resultado
Estrategia	#1	'pulmonary hypertension':ti,ab	50,774
	#2	bosentan:ti,ab OR tracleer:ti,ab	3,439
	#3	'clinical trial'/exp OR 'clinical trial':ti,ab OR random*:ti	1683824
	#4	'systematic review'/exp OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'Medline'/exp OR 'Cochrane Library'/exp OR 'meta analysis (topic)'/exp	25343747
	#5	'practice guideline'/exp OR guideline:ti OR consensus:ti,ab OR recommendation:ti	629789
	#6	'biomedical technology assessment'/exp OR 'technology assessment':ti,ab OR 'technology appraisal':ti,ab OR HTA:ti,ab	20657
	#7	#1 AND #2	896
	#8	#3 OR #4 OR #5 OR #6	26064441
	#9	#7 AND #8	489

Base de datos	Scopus ( <a href="https://www.scopus.com/">https://www.scopus.com/</a> ) Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2018		Resultado
Estrategia	#1	INDEXTERMS(Pulmonar* hypertension OR "pulmonary	84 175

		Hypertension”) OR TITLE-ABS-KEY(Pulmonar* hypertension OR “pulmonary hypertension”)	
	<b>#2</b>	INDEXTERMS (bosentan OR tracleer) OR TITLE-ABS-KEY (bosentan OR tracleer)	<b>6840</b>
	<b>#3</b>	TITLE-ABS (random* OR “clinical trial” OR “randomized controlled” OR “random allocation” OR “single blind*” OR “double blind”)	<b>2134 052</b>
	<b>#4</b>	TITLE-ABS (Systematic OR “Systematic Review” OR “Meta-Analysis” OR Meta-Analys* OR “Cochrane Database Syst Rev” OR Metaanalysis OR Metanalysis OR (MEDLINE AND Cochrane))	<b>764 254</b>
	<b>#5</b>	TITLE-ABS (guideline* OR “practice guideline*” OR “guide line*” OR consensus OR recommendation*)	<b>1120581</b>
	<b>#6</b>	TITLE-ABS (“technology assessment” OR “technology appraisal” OR HTA)	<b>10641</b>
	<b>#7</b>	#1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	<b>955</b>

<b>Base de datos</b>	<b>Centre for Reviews and Dissemination-CRD</b> <b>(<a href="https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp">https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/Homepage.asp</a>)</b> <b>Fecha de búsqueda: 22 de agosto de 2018</b>		<b>Resultado</b>
<b>Estrategia</b>	<b>#1</b>	bosentan OR tracleer	<b>10</b>
	<b>#2</b>	Pulmonar* hypertension	<b>123</b>
	<b>#3</b>	#1 AND #2	<b>6</b>