

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### 1- TÍTULO:- Selexipag para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar

**Responsables: Alvarez, J.; Rodas, R.; García C.; Orueta; C.**

**Fecha de realización: Abril- Julio 2020**

**Fecha de aprobación: 05-08-20**

### 2- RESUMEN EJECUTIVO:

**Contexto:** La HAP es una condición crónica progresiva de baja incidencia, estimada en 2,4/1mill./año y una prevalencia de 15casos /mill.hab/año por lo que se la considera una enfermedad rara. Los síntomas más comunes son disnea, dolor torácico, fatiga y síncope. Presenta una elevada mortalidad y su sobrevida alcanza 2,8 años en adultos sin tratamiento. El objetivo terapéutico del abordaje de la enfermedad es mejorar la función pulmonar, alcanzando una clase funcional I, ya que las clases funcionales III y IV se asocian con un riesgo medio y elevado de muerte. Los datos de incidencia en Argentina provienen de un estudio realizado en base a datos del Censo 2001 y proyecciones en el que se identificó una tasa de mortalidad de 1.39 y 2.39 muertes/millón habitantes (promedio 76 muertes/año); con un predominio sexo femenino (1.76 a 3.16/millón) en comparación con los varones (0.9 a 2.11/millón). los tratamientos disponibles los mismos abarcan medidas terapéuticas generales, fármacos inespecíficos (diuréticos, anticoagulantes, oxigenoterapia y fármacos específicos como Bloqueantes de los canales del Ca, Antagonistas de los receptores de endotelina, Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5(IP-5), Análogos de Prostaciclina. **Selexipag** (ATC: B01AC27), es un agonista del receptor IP de prostaciclina, activa la vía IP2, produciendo relajación de las Células del Músculo Liso Arterial Pulmonar. Se administra una dosis inicial de 200 mcg dos veces al día, hasta un máximo de 1600 mcg dos veces al día, en escalonamiento semanales.

**Metodología:** El objetivo del presente fue analizar la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad de Selexipag en el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)y emitir una recomendación de cobertura. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistematizada, la que permitió hallar 33 documentos de los que se seleccionaron por criterio (completos, diseño) 17 para su análisis. Paralelamente se evaluó el impacto presupuestario para el Ministerio de Salud, y los impactos en la equidad y en la salud pública. La calidad de la evidencia disponible para la droga es moderada (ensayos clínicos vs placebo, no existen comparaciones directas, desenlaces combinados). La magnitud de los beneficios en el paciente tales como mejora en la Clase funcional, mortalidad y sobrevida es ESCASO ó nulos, según la evidencia analizada.

**Selexipag** en pacientes con HAP I; clase funcional II-III combinado con tratamiento con ARE e IP-5 versus placebo, considerando el desenlace combinado de mortalidad, hospitalización, necesidad de oxígeno, alcanza la línea de no efecto frente a placebo (tto. Habitual). Selexipag mostró mayor incidencia de efectos adversos, tales como dolor de cabeza, mandíbula y extremidades y mialgias.

**Selexipag** en pacientes con HAP I; clase funcional II-III como monoterapia, tiene bajo nivel de evidencia y presentaría mayor mortalidad que los tratamientos habituales. **Selexipag** no presentó evidencias importantes en términos de la superficie bajo la curva acumulada, salvo la resistencia vascular pulmonar, en un metaanálisis en red. **Selexipag** no se encuentra recomendado en varios países ni en guías de práctica clínica. Los sistemas de salud que lo cubren, lo indican como tratamiento de 3ª línea luego de la combinación

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

de ARE e IP-5, con arreglo de precio por su elevado impacto económico. El *Impacto Presupuestario* de incorporar a la cobertura es elevado. El Impacto en *la equidad* se ponderó como probablemente negativo toda vez que el beneficio clínico no permitiría beneficiar a la población destinataria. El *impacto en la salud pública* resulta negativo por no permitir ganancias en salud en términos poblacionales. **Conclusiones:** Escaso beneficio clínico de Selexipag en el tratamiento de la HAP I, Clase funcional II-III, junto a impactos negativos en demás aspectos valorados, no permiten recomendar la inclusión a la cobertura del Ministerio de Salud. Asegurar la continuidad de los tratamientos como ARE, Bloq.Calcio, IP-5 como el resto de las medidas de apoyo a los pacientes para evitar la progresión de la enfermedad, resulta clave. Se establece revisar la evidencia para la droga en el término de un año, ante nueva información disponible o al requerimiento de profesionales, pacientes, productores y/o gestores.

**Declaración de Conflictos de interés: los autores del presente declaran no tener conflictos de interés con la tecnología evaluada.**

### 3- OBJETIVO DEL INFORME:

Analizar la evidencia disponible sobre eficacia, seguridad de Selexipag en el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP).

Emitir una recomendación de cobertura para pacientes de la provincia de Mendoza.

### 4- INTRODUCCIÓN

#### a. CONDICIÓN/ENFERMEDAD/NECESIDAD ATENDIDA

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es un trastorno hemodinámico definida como el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg, medida según las recomendaciones de diagnóstico y tratamiento, por cateterismo cardiaco derecho (CCD)<sup>1</sup>. La HAP es una condición crónica progresiva de baja incidencia, estimada en 2,4/1mill./año y una prevalencia de 15casos /mill.hab/año por lo que se la considera una Enf. Rara<sup>2</sup>. Afecta a una edad promedio 50-60 años, y principalmente a mujeres. Los síntomas más comunes son disnea, dolor torácico, fatiga y síncope. Presenta una elevada mortalidad y su sobrevida alcanza 2,8 años en adultos sin tratamiento. Es una patología de consecuencias económicas para el paciente y los sistemas de salud, ya que acarrea discapacidad y muerte temprana.<sup>3</sup>

<sup>a</sup> definición de la EuropeanSocietyCardiology/EuropeanRespiratory Soc.2015.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

El diagnóstico confirmatorio se realiza por Cateterismo cardíaco derecho (CCD), que es el gold estándar de diagnóstico<sup>b</sup>. La HAP puede presentar distinta etiología y se clasifica en 5 grupos (Tabla N°1), a saber:

TABLA N°1- CLASIFICACIÓN HAP- Clasificación de Niza actualizada por las Guías ESC/ERS 2015<sup>1</sup>

GRUPO	TIPO DE HAP
1 HAP	1.1 Idiopática 1.2 Hereditaria 1.3 Inducida por fármacos/tóxicos 1.4 Asociada a enfermedades 1.4.1 enf. del tejido conectivo 1.4.2 infección por VIH 1.4.3 Hipertensión Portal 1.4.4 Cardiopatía congénita 1.4.5 Esquisotomiasis
2 HAP por Cardiopatía izquierda	
3 HAP asociada a EPOC /Hipoxemia	
4 Hipertensión Pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones pulmonares	
5- H.Pulmonar con mecanismos multifactoriales y/o no esclarecidos	

La mitad de los pacientes con HAP padecen la forma idiopática, hereditarias o inducidas por drogas. Si bien la clínica es semejante para todas las entidades que causan HAP, el pronóstico está significativamente determinado por su etiología. Las asociadas a cardiopatías congénitas tienen el

<sup>b</sup> definición de la European Society Cardiology/European Respiratory Soc. 2015.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

mejor pronóstico; le sigue la HAP I y, en menor medida, la secundaria a Enf Tejido conectivo como artritis, lupus (15% causas). La asociada a Enfermedad pulmonar veno-oclusiva pulmonar es la de peor evolución.

Los parámetros clínicos evaluables incluyen:

- dolor torácico, disnea.
- alteraciones en el ritmo cardíaco
- síncope
- edema, ascitis
- cambios en la capacidad de ejercicio (Test de Marcha de 6 min)

La evaluación de la gravedad y su relación con el pronóstico y las metas terapéuticas de la condición se relacionan con la *Clase funcional de la enfermedad* (Tabla 2) que ha sido propuesta por la OMS<sup>c</sup> y la NYHA ( New York Heart Assoc). La misma aporta información sobre la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio.

TABLA 2- CLASE FUNCIONAL DE LA HAP- OMS/NYHA <sup>1</sup>

CARACTERÍSTICAS	CLASE FUNCIONAL
Paciente sin síntomas durante la actividad física cotidiana	CLASE I
Paciente bien en reposo. Durante el esfuerzo físico presenta falta de aire, dolor de pecho, fatiga. En actividades que implican mucho esfuerzo puede haber desmayos.	CLASE II
Paciente con marcada limitación para realizar actividad física. . Las actividades cotidianas se acompañan de falta de aire, dolor torácico, taquicardia, fatiga excesiva y desmayos	CLASE III
Incapacidad para realizar cualquier actividad física, con limitación absoluta de la actividad. Fatiga y disnea incluso en reposo	CLASE IV

<sup>c</sup> Rich S. Primary pulmonary hypertension. The world symposium of primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization <http://www.who.int/>

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

El objetivo terapéutico del abordaje de la enfermedad es mejorar la función pulmonar, alcanzando una clase funcional I, ya que las clases funcionales III y IV se asocian con un riesgo medio y elevado de muerte. Así mismo el Test de marcha en 6 minutos (TM6M), ha sido propuesto como medida pronóstica y de control de la enfermedad. Se trata de una prueba sencilla, económica, aunque presenta resultados influenciados por numerosas variables (edad, sexo, etc). La distancia de 440 mts ha sido definida como medida de corte (paciente en bajo riesgo), sin embargo un metaanálisis halló que el test de 6 minutos no predice los cambios clínicos<sup>4</sup>

### **b. CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO DE LA CONDICIÓN PAIS/PCIA.**

Los datos de incidencia en Argentina provienen de un estudio realizado en base a datos del Censo 2001 y proyecciones en el que se identificó una tasa de mortalidad de 1.39 y 2.39 muertes/millón habitantes (promedio 76 muertes/año); con un predominio en el sexo femenino (1.76 a 3.16/mill) en comparación con los varones (0.9 a 2.11/millón)<sup>5</sup>. La mortalidad más elevada se registró en los mayores de 70 años.

Dentro de los registros más destacados hasta el momento, se puede mencionar el registro PHC, el registro norteamericano REVEAL, el registro francés y el registro de la Clínica Mayo.<sup>6, 7, 8, 9</sup>. En base al registro REVEAL,<sup>7</sup> el más grande publicado hasta el momento, se sabe que la supervivencia mejora cuando las opciones terapéuticas se incrementan y que ésta actualmente es de alrededor de 7 años. En la actualidad, la edad del diagnóstico es de 50 años, a diferencia de la década 1980-89, cuando el diagnóstico se hacía en promedio a los 35 años de edad. Para una población argentina de 40.091.359 habitantes, según el Censo Nacional 2010, se estima que habrá 601 a 2.085 casos prevalentes de HAP y 96 a 285 nuevos casos de HAP/año. En Mendoza se estiman 3-5 casos nuevos anuales según datos del Programa de patologías Respiratorias, coincidentes con la incidencia estimada de la HAP Idiopática o hereditaria de 5-15 casos/millón habitantes. Existe a la fecha un Registro prospectivo de la enfermedad (RECOPIRAR) cuyo objetivo es caracterizar los pacientes en Argentina diagnosticados por CCD, cuyos resultados finales no han sido publicados aún.<sup>10</sup>

En cuanto a los tratamientos disponibles los mismos abarcan medidas terapéuticas generales, fármacos inespecíficos (diuréticos, anticoagulantes, oxigenoterapia y fármacos específicos que incluyen:

- Bloqueantes de los canales del Ca<sup>++</sup>: Nifedipino, Amlodipino, Diltiazem. Vía oral
- Antagonistas de los receptores de endotelina (ARE): Ambrisentan, Bosentan, Macitentan. Vía Oral
- Inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 (IP-5): Sildenafil-Tadalafil. Vía oral

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

- Análogos de Prostaciclina: Epoprostenol (i.v.), Iloprost (inh), Tereprostinil (sbc-inh)

### 5- CARACTERÍSTICAS DE LA TECNOLOGÍA

**Selexipag** (ATC: B01AC27), es un agonista del receptor IP de prostaciclina, activa la vía IP2, produciendo relajación de las Células del Músculo Liso Arterial Pulmonar (CMLAP), vasodilatación y disminución de la proliferación. Se administra vía oral y se absorbe rápidamente y se hidroliza a su metabolito farmacológicamente activo: ACT-333679, por la carboxilasa-167. Este metabolito activo tiene una afinidad por el receptor de IP2 37 veces más alta que su profármaco, selexipag.

Se administra una dosis inicial de 200 mcg dos veces al día, hasta un máximo de 1600 mcg dos veces al día, en escalonamiento semanales.

Fue aprobado para el tratamiento de la HAP por la FDA de Estados Unidos, en diciembre de 2015 y en mayo 2016 por la EMA (European Medicines Agency). Ambas aprobaciones se basaron en el estudio GRIPHON. El ANMAT lo autorizó en 2018 mediante disposición 39/18 para el tratamiento de la HAP tipo 1, clases II-III.<sup>11</sup>

Se comercializan en Argentina tres productos: UPTRAVI (Janssen-Cilag), PULMOXI (Bagó) y Galexig (LKM)

Presentación: Se presenta en envases por 60 comp.de 200, 400, 600, 800, 1000, 1200, 1400, 1600 mg.

Costos: 200mg x 60 unid. \$ 502.640 (09/06/20)

### 6- DESARROLLO DE LA PREGUNTA PICO y Criterios de elección de los estudios

POBLACIÓN	Pacientes con HAP I (diagnosticada con CCD y prueba de vasorreactividad) y en clase funcional II-III.
INTERVENCIÓN	Selexipag
COMPARADOR	Tratamiento habitual de la HP ( ARE, IP-5), Análogo.Prostaciclín., Inhib.GuanilatoCiclasa)
RESULTADOS o Puntos Finales Relevantes	Sobrevida global; mortalidad, seguridad, mejora clínica medido por cambio en la clase funcional OMS, mejora en PM6M, disminución en hospitalización, calidad de vida.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Diseños de estudios elegibles	[Revisiones sistemáticas , Metaanálisis, Ensayos clínicos controlados aleatorizados doble ciego, Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Políticas de Cobertura, Guías de Práctica Clínica]

### 7- DESARROLLO DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA

**Pregunta de Investigación:** ¿Cuál es la eficacia, efectividad y seguridad de Selexipag para el tratamiento de la HAP I, clase funcional II-III? ¿Cuál es la calidad de la evidencia disponible?

**Pregunta de cobertura:** ¿Debe recomendarse la cobertura de Selexipag para el tratamiento de la HAP? ¿Cuál es el grado de evidencia para la cobertura? ¿Cuál es el impacto presupuestario de la incorporación a la cobertura pública?

### 8- BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda bibliográfica con los siguientes términos : (" HypertensionPulmonary"[Mesh]) OR PulmonaryHypertensi\* [tiab] AND "selexipag" [Supplementary Concept]OR Upravi[tiab], Filtrado por RS, MA, Ensayos Fase III, IV y observacionales, mediante Pubmed en MEDLINE; Lilacs, Epistemonikos, Tripdatabase, Cochrane Collaboration (CENTRAL-Base de datos ResSistemática), OVID. También se consultaron portales de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias( NICE; CADTH;PBAC; CONITEC,IETSI), Reguladores (ministerios), y bases de datos de la Univ.de York (CRD), portal Guías Salud, redes de ETS como BRISA (RedETSA) y consultas a nodos de RedARETS. Los criterios de selección fueron ensayos clínicos, observacionales, revisiones sistemáticas y meta-análisis de 5 años a la fecha. También evaluaciones económicas y estudios de impacto presupuestario, guías de práctica clínica. Opcionalmente para la búsqueda de literatura gris se consultó a través de la Biblioteca de MIncyt (informes, tesis)

Se hallaron 33 documentos de los que se seleccionaron por criterio (completos, diseño) 17 que se describen a continuación.

### 9- RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

En la Tabla N°3 de Anexo se muestran las características de los estudios seleccionados.



## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### a-Ensayos clínicos y Revisiones Sistemáticas (RS)

Se incluyeron 4 Ensayos clínicos, una Revisión sistemática y un metaanálisis en red.

**Sitbon y col**<sup>12</sup> en un ensayo clínico fase III (GRIPHON) de 1156 participantes, compararon Selexipag versus placebo, hallando que Selexipag reduce hasta un 12% el riesgo absoluto el tiempo hasta el primer evento de un desenlace combinado de mortalidad- morbilidad (mortalidad por cualquier causa, hospitalización, inicio de prostaciclina y/o oxígeno, trasplante) en pacientes con HP clases funcional II a IV.

**Cohlan y col.**<sup>13</sup> en un estudio exploratorio post hoc del estudio GRIPHON, que se realizó en pacientes que recibieron terapia de combinación doble con un ARE y un IP-5 al inicio del estudio (N=376); 32% de los participantes eran Clase II al inicio del estudio y 67% Clase III. La adición de Selexipag a tratamiento con ARE y IP-5, beneficia más a las clases funcionales II que III ( Clase II HR 0,36(0,14-0,91) vs Clase III HR 0,74 (0,50-1,10).

**Gaine y col**<sup>14</sup>, en un estudio exploratorio post hoc del estudio GRIPHON, sobre pacientes con HP debida a Enf.del Tejido Conectivo (esclerosis sistémica, lupus) y N=334. La administración de selexipag redujo un 40% el riesgo de morbilidad/mortalidad, independientemente de la terapia basal de HAP o el subtipo de enf.tejido conectivo.

**Simmeoneau y col.**<sup>15</sup> en un ensayo clínico fase II sobre 43 pacientes, administrando Selexipag a pacientes estables con tratamiento previo ARE sólo IP-5, encontraron que la adición de Selexipag redujo un 30% la resistencia vascular pulmonar; 15,6% pacientes tratados con selexipag experimentaron una mejora en la CF de la OMS, en comparación con un 10,0% del grupo placebo. Selexipag no produjo diferencias estadísticamente significativas en el Test de marcha de 6 minutos.

### Revisión sistemática - Metaanálisis

**Barnes H. y col** 16 en una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar Prostaciclina y análogos en pacientes con HAP. El MA incluyó un total de 3765 participantes (17 estudios) de los cuales 1199 participantes (2 estudios, GRIPHON12, Simmeoneau y col15) donde la comparación fue Selexipag vs placebo. Para el desenlace mortalidad, Selexipag presentó una diferencia absoluta de 2%, lo que indicaría mayor mortalidad que placebo. Para el desenlace Mejora /empeoramiento de la CF OMS, no hubieron diferencias estadísticamente significativas, y para el TM6M Selexipag no alcanzó la diferencia clínicamente importante(41mts). En el estudio GRIPHON, el subgrupo de participantes que recibían ARE y IP-5 al inicio (32%), el agregado de Selexipag en el desenlace combinado de mortalidad, hospitalización, necesidad de oxígeno, alcanza la línea de no efecto frente a placebo (HR 0,63; IC 99%: 0,39-1-01)

Para el desenlace efectos adversos, Selexipag mostró mayores efectos adversos como dolor de cabeza, de mandíbula, vasodilatación y síntomas gastrointestinales, que su comparador.

**Whang y col.**<sup>17</sup> publicaron en 2018 un MA en red comparando 18 tratamientos (medicamentos o sus combinaciones) dirigidos a HP. Sobre un total de 43 estudios con 10.230 participantes,



## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Selexipag no presentó evidencias importantes en términos de la superficie bajo la curva acumulada, en los doce desenlaces evaluados, salvo la resistencia vascular pulmonar. La combinación Ambrisentan más Tadalafil fue significativamente mejor que otros en TM6M y la ocurrencia de hospitalización. Para mejorar la CF de la OMS, la reducción de la incidencia de muerte y la disminución de los efectos adversos, Epoprostenol solo, Sildenafil más Epoprostenol y el Berapost revelaron ser más beneficiosos que otros. Ninguna terapia única fue sobresaliente en la mayoría de los puntos finales analizados. En el marco del MA, vardenafil e iloprost + bosentan mostraron un mejor desempeño tanto en eficacia como en seguridad.

### **b- Guías de Práctica Clínica**

La GPC de la Sociedad europea de Cardiología y Sociedad Europea Respiratoria<sup>1</sup> (ESC/ERS en inglés) 2015 recomienda el uso de bloqueantes de calcio, ARE, Agonistas del receptor de IP (Selexipag) y estimulantes de la guanilato ciclasa (Riociguat) en pacientes con HPA I, clase funcional II-II (Recomendac. Clase 1-Nivel evid A).

La GPC de CENETEC México no menciona en sus recomendaciones a Selexipag para el tratamiento.<sup>18</sup>

La Guía Argentina de Consenso Diagnóstico y Tratamiento de la HPA ( 2017) no establece recomendación para Selexipag.<sup>19</sup>

### **c- Informes de ETS y Políticas de Cobertura:**

CONITEC Brasil en un informe del 2016 no recomienda la cobertura de Selexipag por insuficiente evidencia sobre los beneficios del medicamento.<sup>20</sup>

La Agencia canadiense CADTH en un informe del 2016 recomienda el uso de Selexipag, luego de haber utilizado ARE/IP-5 que no permitan un control de la progresión de la condición y con ajustes de su precio por tratarse de una tecnología no costo-efectiva en el país.<sup>21</sup>

El Programa de Beneficios Farmacéuticos de Australia (PBAC) en su informe 2017 no recomienda incluir Selexipag en el PBS para HAP. El Comité consideró que la magnitud del beneficio clínico no estaba clara y que la estimación de la relación costo-efectividad presentada fue difícil de interpretar. PBAC consideró que el ICER fue alto, especialmente en el contexto de un resultado de importancia clínica poco clara.<sup>22</sup>

NICE Reino Unido en su informe para el NHS (Sistema de salud Inglés) recomienda el uso de Selexipag como 3° línea de tratamiento en pacientes con CF III y luego de recibir terapia combinada con ARE y IP-5, combinado con ellos. La droga no resulta costo-efectiva al umbral del país.<sup>23</sup>

El Ministerio de Salud de Chile en su Informe basado en evidencia para HAP no menciona a Selexipag como tratamiento para la patología, ni se incluye en el listado de prestaciones garantizadas.<sup>24</sup>

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Fondo Nacional de Recursos de Uruguay no incluye entre su normativa para el tratamiento de la HP a Selexipag.<sup>25</sup>

IECS de Argentina en un Informe de respuesta rápida concluye que la evidencia para incluir Selexipag como monoterapia en el tratamiento de la HAP CF II-III OMS versus tratamiento habitual (IP-5, ARE, BloquCalcio, Riociguat, Anál. Protstac) es de moderada calidad, de beneficio neto marginal ó nulo y con un impacto presupuestario incierto, siendo la recomendación la no cobertura bajo este esquema de comparación.<sup>26</sup>

La Superintendencia de Servicios de Salud Argentina en el sistema de recupero de agentes del seguro de salud (SUR), establece como cobertura para Selexipag a pacientes con HAP I, clase II-III sin definir otra característica.<sup>27</sup>

### d-Evidencia Económica-Impacto

No se hallaron evaluaciones económicas completas.

-Estimación de Costos por paciente/dosis- Impacto Presupuestario.

La dosis recomendada de Selexipag de 200 mcg dos veces al día, con un escalonamiento de dosis según tolerancia. Se asume que un paciente adulto que requiera un tratamiento anual requiere un envase mensual de Selexipag a un costo (venta público) de \$ 502.640 (09/06/20), por paciente por mes.

A la incidencia estimada, existirían en Mendoza 3-5 pacientes anuales. En la cobertura del Ministerio de Salud se estiman 3 pacientes nuevos (50%, cobertura pública) por año. Si se considera el valor dólar (\$73) y un PBI/cápita de 11.630 pesos, puede expresarse el impacto económico en relación al PBI/Cápita, lo que se esquematiza en la sgte tabla Tabla 4:

**TABLA N° 4- ESTIMACION DE COSTO DE TRATAMIENTO ANUAL PARA PACIENTES INCIDENTES EN HAP tipo I.**

N°paciente nuevo/año	Costo-tratamiento mensual por paciente	Costo anual pacientes Mza (\$)	Costo anual/U\$S	PBI Cápita
3	502.640	18.095.040	247.877,26	21,22

La incorporación de Selexipag requeriría un estimado de \$ 18.095.040 anuales (estimación en base a la dosis mínima durante 12 meses, precio venta público) e impacto económico de 21 PIB per cápita anuales. En relación al impacto presupuestario, representaría el 0,5% de todo el presupuesto anual para bienes del Ministerio de Salud ó el total del presupuesto para bienes de

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

un año de 9 Áreas de Atención Primaria de la Salud, o de un hospital general centralizado de adultos de la provincia, lo que indicaría un alto impacto presupuestario<sup>d</sup>

---

<sup>d</sup> un incremento del 0,015% en el gasto en salud indica un alto impacto presupuestario.  
<https://www.iecs.org.ar/metodosets2/#tab-1-4>

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### e-Consecuencias/Impacto en la Equidad y en la Salud Pública

Para valorar la equidad se utiliza el marco de propuesto por la Comisión de Determinantes Sociales de la OMS (WHO- CDSS , 2006) y la Comisión Nacional de Tecnologías Sanitarias. Las preguntas a responder se muestran en ANEXO. Del marco propuesto el impacto en la equidad para Selexipag resulta en una droga de impacto **probablemente positivo**

Para valorar el impacto en la Salud Pública se utiliza el marco propuesto por la ONU- OMS de Objetivos de Desarrollo Sostenible para la Salud. ( ANEXO )

Del marco propuesto el impacto en la Salud Pública para Selexipag resulta en una droga de impacto en el sistema de salud **probablemente negativo**.

### f- Valoración del conjunto de evidencia por el COPTES:

La población afectada por la enfermedad es acotada pero las características de la enfermedad (incurable, compleja, afecta a mujeres más que varones, jóvenes en su mayoría) y la población asistida (pacientes sin cobertura de salud). Un aspecto central de la patología lo representan las fallas al plan terapéutico, que llevan a un empeoramiento de la clase funcional, la calidad de vida y aumentan las probabilidades de que el paciente sea candidato a medidas como trasplante pulmonar, en el peor de los casos. En la decisión final se ha considerado:

*La calidad de la evidencia* disponible para la droga es moderada (ensayos clínicos vs placebo, no existen comparaciones directas, desenlaces combinados).

*La magnitud de los beneficios* en el paciente tales como mejora en la Clase funcional, mortalidad y sobrevida es ESCASO ó nulos, según la evidencia analizada.

**Selexipag** en pacientes con HAP I; clase funcional II-III combinado con tratamiento con ARE e IP-5 versus placebo, considerando el desenlace combinado de mortalidad, hospitalización, necesidad de oxígeno, alcanza la línea de no efecto frente a placebo (tto. Habitual). Selexipag mostró mayor incidencia de efectos adversos, tales como dolor de cabeza, mandíbula y extremidades y mialgias.

**Selexipag** en pacientes con HAP I; clase funcional II-III como monoterapia, tiene bajo nivel de evidencia y presentaría mayor mortalidad que los tratamientos habituales.<sup>16</sup>

**Selexipag** no presentó evidencias importantes en términos de la superficie bajo la curva acumulada, salvo la resistencia vascular pulmonar<sup>17</sup>

**Selexipag** no se encuentra recomendado en varios países ni en guías de práctica clínica. Los sistemas de salud que lo cubren , lo indican como tratamiento de 3ª línea luego de la combinación de ARE e IP-5, con arreglo de precio por su elevado impacto económico.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

El *Impacto Presupuestario* de incorporar a la cobertura es elevado.

El Impacto en *la equidad* se ponderó como probablemente negativo toda vez que el beneficio clínico no permitiría beneficiar a la población destinataria. El *impacto en la salud pública* resulta negativo por no permitir ganancias en salud en términos poblacionales.

La hipertensión arterial pulmonar es una patología grave y progresiva que pese a los avances terapéuticos sigue generando un deterioro importante de la capacidad funcional en los pacientes y altas tasas de mortalidad, junto a altos impactos en los sistemas de salud. A pesar de los progresos en la terapéutica de la enfermedad, la sobrevida de los pacientes sigue siendo limitada.<sup>7</sup> La combinación de tratamientos con ARE, Bloqueantes del Calcio y IP-5 según la evidencia es la estrategia indicada, junto con asegurar la continuidad de los tratamientos.

### 10- CONCLUSIONES

Escaso beneficio clínico de Selexipag en el tratamiento de la HAP I, Clase funcional II-III, (sección 9-f) junto a impactos negativos en demás aspectos valorados, no permiten recomendar la inclusión a la cobertura del Ministerio de Salud.

Asegurar la continuidad de los tratamientos como ARE, Bloq.Calcio, IP-5 como el resto de las medidas de apoyo a los pacientes para evitar la progresión de la enfermedad, resulta clave.

Se establece revisar la evidencia para la droga en el término de un año, ante nueva información disponible o al requerimiento de profesionales, pacientes, productores y/o gestores.

### 11- BIBLIOGRAFIA

- 1- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 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). *Eur Respir J*. 2015;46:903–75. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- 2- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-1030
- 3- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JSR, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. *Am Thoracic Soc*; 2012;186(8):790–6.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

- 4- Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192-1201. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.083
- 5- Mazzei J; Cánova J, Khoury M, Melero M. Mortalidad por hipertensión arterial pulmonar idiopática en la Argentina. *Insuficiencia Cardíaca* 2015; 10(3): 111-118
- 6- Simonneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D34-41.
- 7- Benza R, Miller D, Foreman A, Frost A, Badesch D, Benton W, et al. Prognostic implications of serial risk score assessments in patients with pulmonary arterial hypertension: A Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34 (3): 356-61
- 8- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in Patients With Idiopathic, Familial, and Anorexigen-Associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Management Era. *Circulation* 2010; 122: 156-63
- 9- Thenappan T, Shan S, Rich S, Tian L, Archer S, Gomberg-Maitland M. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur Respir J* 2010; 35: 1079-87.
- 10- Echezarreta Diego et al. 1° Registro Colaborativo de HAP en Argentina (RECOPILAR). *Rev Fed Arg Card*, 2014; 43 (3): 146-149. Sept. 2014.
- 11- Disposición ANMAT 39/18. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2018/Dispo\\_MSYS\\_0039-18.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2018/Dispo_MSYS_0039-18.pdf)
- 12- Sitbon et al. Selexipag for the treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015; 373: 2522-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184
- 13- Cohlan et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2018; 18 (1): 37-47. Publicado en línea el 6 de enero de 2018 doi: 10.1007 / s40256-017-0262-z
- 14- Gaine et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017 17 de agosto; 50 (2). pii: 1602493. doi: 10.1183 / 13993003.02493-2016
- 15- Simonneau et al. 2012. Selexipag: an oral prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2012; 40(4): 874-880 DOI: 10.1183 / 09031936.00137511
- 16- Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 1 de mayo; 5: CD012785. doi: 10.1002 / 14651858.CD012785.pub2.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

- 17- Wang,S., Yu, M, Zheng X y Dong S . A Bayesiannetwork meta-analysisontheefficacy and safety ofeigh teentargeteddrugsordrugcombinations for pulmonary arterial hypertension. <https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1523257>
- 18- CENETEC Mexico. Diagnóstico y tratamiento de la HAP Primaria en el adulot. Guía de referencia rápida. Disponible en :
- 19- Guía Argentina de Consensos en Diagnóstico y Tratamiento de la HAP. Sociedad Argentina de Cardiología, Asoc. Argentina de Medicina Resp. Rev.ArgMedResp. Vol 17, N°4.2017 Disponible en :
- 20- Ministério da Saúde.CONITEC. Riociguate para Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crônica. Dic.2019. Disponible en.
- 21- CADTH.Common Drug Review. Selexipag. Dic. 2016. Disponible en:
- 22- PBAC.SelexipagPublicSummaryDocument – March 2017 PBAC Meeting Disponible <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/selexipag-psd-march-2017>
- 23- NICE clinicalevidencereview for Selexipag. NICE ID007. Feb.2018. Disp: <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2018/12/Evidence-Review-Selexipag-for-PAH.pdf>
- 24- Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Hipertensión Arterial Pulmonar. Santiago, MINSAL 2017.Disponible en: <https://www.minsal.cl/>
- 25- Fondo Nacional de Recurso de Uruguay. Selexipag. Disponible en: [http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n\\_trat\\_hipertension\\_pulmonar.pdf](http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/normativas/medicamentos/n_trat_hipertension_pulmonar.pdf)
- 26- IECS. Selexipag en Hipertensión Pulmonar. Julio 2019. Disponible en: <https://www.iecs.org.ar/documentos-de-tecnologias-sanitarias/>
- 27- SuperIntendencia de Servicios de Salud. Argentina. Resolución 692/2019. Julio 2019. Disponible en <https://www.argentina.gob.ar/noticias/protocolo-de-recupero-hipertension-arterial-pulmonar>

### 12- ANEXO



## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

TABLA N° 3 RESUMEN DE HALLAZGOS -SELEXIPAG

Estudio [diseño, n, seguimiento]	Intervención/ Comparador	Puntos finales evaluados	Resultados [Estimadores, Riesgos Relativos/Absolutos]	Calidad Metodológica Alta, Media Baja	Comentarios
<p><b>Sitbon et al.</b> Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (<b>GRIPHON</b>) Fase III, aleat. N= 1156 Adultos clase func.I-IV NCT01106014</p> <p>N Engl J Med 2015;373:2522-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1503184</p>	<p>Selexipag (200 ucg/12 hs hasta un maximo 1600 ucg con incrementos de 200 ucg (n=574) 70 semanas VS. Placebo (n=582) 63 semanas</p>	<p><b>EFICACIA:</b> -Tiempo hasta el primer evento crítico de morbid-mort. (ECMM<sup>5</sup>) 7 días posteriores a la última dosis ó muerte por cualq.causa o complicación de la HAp</p> <p><b>SEGURIDAD:</b> -Tasa EA más frecuentes</p>	<p>EFICACIA HR 0.60 [0.46, 0.78], correspondiendo a una reducción del RA del 12% Selexipag 155 (27%) Placebo 242 (41.6%) Muerte: 8% Selexipag vs, 6,4% placebo Hospitalización: 15% Selexipag vs.21% Placebo 6MWD: DM 12,62 mts a favor de Selexipag - Beneficios en relación al ECMM RR 0.79 (0.71, 0.88) 268/574 vs 343/582</p> <p>SEGURIDAD: Todos los eventos adversos:</p>	<p><b>Media Moderado riesgo de sesgo</b></p>	<p>Criterios Inclusión: Pacientes naïve de tto.(20%) o recibiendo ERA+PDE-5 (32,5%). 52% fueron clase III Media duración Selexipag, 70 semanas TM6M: dif.minimaclínicamente no importante.</p> <p>Selexipag es superior frente a placebo, en términos de beneficios clínicos pero inferior en términos de seguridad</p>

<sup>5</sup> Mortalidad por cualquier causa, hospitalización o empeoramiento de la HAP que incluye, inicio de Prostaciclina, oxígeno crónico, trasplante, reducción de 15% en la distancia del test 6MWD.

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

			3937Placebo/4607 Selexipag Pacientes con EA que obligaron a discontinuar el tto: 7,1% Placebo vs 14,3 Selexipag		
<p><b>Cohlan et al. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study</b></p> <p><a href="#">Am J Cardiovasc Drugs</a> . 2018; 18 (1): 37–47. Publicado en línea el 6 de enero de 2018 doi: <a href="https://doi.org/10.1007/s40256-017-0262-z">10.1007/s40256-017-0262-z</a></p> <p>Análisis exploratorio post hoc en pacientes que recibieron terapia de combinación doble con ERA y PDE-5i al inicio del estudio Media duración 67 semanas. 75% fueron Clase III (n=376)</p>	<p>Selexipag (200 ucg/12 hs hasta un máximo 1600 ucg con incrementos de 200 ucg (n=179)</p> <p>VS. Placebo (n=197)</p>	<p>EFICACIA: -<b>Tiempo hasta el primer evento de morbid-mort.</b> 7 días posteriores a la última dosis ó muerte por cualq.causa o complicación de la HAP</p> <p>SEGURIDAD: -Tasa de Eventos adversos.</p>	<p>Global HR 0,63 (0,44-0,90) Clase II HR 0,36(0,14-0,91) Clase III HR 0,74 (0,50-1,10) 34 (19,0%) pacientes tratados con selexipag y 15 (7,6%) pacientes tratados con placebo interrumpieron su régimen de estudio prematuramente debido a un EA</p>		<p>Selexipag reduce en un 37% el riesgo del punto primario final. Los pacientes con clase III se benefician menos. En comparación con la población general del estudio existieron más interrupciones prematuras debido a un EA.</p>

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

<p><b>Gaine et al.</b> Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. Adultos con HAP , Subgrupo HAP-Enf. Tejido Conectivo del estudio GRIPHON</p> <p><a href="#">EurRespir J.</a> 2017 17 de agosto; 50 (2). pii: 1602493. doi: 10.1183 / 13993003.02493-2016</p>	<p>334 pacientes con HAP-CTD, 167 recibieron placebo y 167 recibieron selexipag</p>	<p>EFICACIA: -Tiempo hasta el primer evento de morbid-mort. 7 días posteriores a la última dosis ó muerte por cualq.causa o complicación de la HAT</p>	<p>HR 0,50 (0,41-0,85) para el subgrupo de Enf. Tejido Conectivo.</p>		<p>50% fueron Clase III, 25% recibían doble terapia.</p>
<p><b>Simonneau et al. 2012</b> Selexipag: an oral prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2012;40(4):874-880 <b>DOI:</b>10.1183 / 09031936.00137511</p>	<p>ECCA, Fase 2, prueba de concepto. N=43 17 semanas Selexipag vs placebo</p>	<p>EFICACIA: -Cambios en la Resistencia vasc.pulmonar (RVP) Test M6M SEGURIDAD: -Frecuencia de EA, discontinuación de tto.</p>	<p>RVP :Cambios medidos en Medias geométricas Placebo 223,6 ± 355,4 , Selexipag -129.8 ± 309.7 Efecto del tto. <b>-33.0% f</b> (-47.0– -15.2) p.0.0022 TM6M: +24,2mts en el grupo Selexipag vs placebo Seguridad: 18.2% en el grupo de selexipag y 40.0% en grupo placebo experimentaron al menos un evento adverso grave (dolor de cabeza, nauseas, vómitos, disnea</p>	<p>-Muestra pequeña -Análisis de los resultados por protocolo puede subestimar los resultados reales.</p>	<p>Criterios inclusion: tratamiento previo con AREsó IP-5 17semanas seguimto.</p>

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

--	--	--	--	--	--

**RSISTEMATICAS-METANALISIS (Continuación Tabla N°3)**

Barnes H, Yeoh HL, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. Cochrane Database Syst Rev . 2019 1 de mayo; 5: CD012785. doi: 10.1002 / 14651858.CD012785.pub2.

Estudios incluidos [diseño, n, seguimiento]	Intervencion/	Comparador	Puntos finales evaluados	Resultados [Estimadores, Riesgos Relativos/Absolutos]	Comentarios	Nivel de Confianza en la RS (Amstar2)
3765 participantes.17 estudios	-Prostaciclina -Análogos de prostaciclina (15 Estudios) i.v.; sbc; oral e inhal. 17 estudios 3765 participantes Med duración: 12 seman.	-Placebo -Tratamiento habitual	-Cambios en la clase funcional(OMS) -Prueba de caminata de 6 min(6MWD) -Mortalidad -Efectos secundarios	<b>Mejora Clase Funcional: 2,39 ODD vs placebo<sup>6</sup>.</b> Prost i.v: OR 14,96 IC (95% 4.76 a 47.04) Prost. Inhal.: OR 2,94 (IC 95% 1.53- 5.66) No con preparaciones orales <b>Test 6MWD: 19,5</b>	Aparente beneficio clínico para Prostaciclina i.v. en los resultados de interés, pero altos EA. Prostaciclina orales menos seguras	ALTA

<sup>6</sup> 8 estudios, nivel de evidencia moderada.

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

				<p><b>mts IC 14.82 a 24.19<sup>78</sup></b>          Clínicamente significativa con intravenosa (diferencia de medias (DM) <b>91.76</b> metros; IC del 95%: 58.97 a 124.55), pero no con preparaciones intravenosas (subcutáneas: DM 16.00 metros, IC 95% 7.38 a 24.62; oral: DM 14.76 metros, IC 95% 7.81 a 21.70; inhalado: DM 26.97 metros, IC 95% 17.21 a 36.73)</p> <p><b>Mortalidad: se redujo en la Prost.IV.</b> (OR 0.29, IC 95% 0.12 a 0.69; riesgo de muerte 6 por 100 (IC 95% 2.38 a 12.31) con prostaciclina en</p>	<p>Selexipag mostró meno empeoramiento clínico sin impacto en la supervivencia y menos seguro.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

<sup>7</sup> 13 ensayos, 2283 participantes; evidencia de baja certeza

<sup>8</sup> Diferencia mínima clínicamente importante (MCID) es de 30mts. En pacientes con HAP, FPI óEpoC

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

				comparación con 17 por 100 con control <sup>9</sup> . No se redujo en los estudios con Prost.NO I.V.		
				<b>Efectos adversos: aumentaron en todas las preparaciones de Prostaciclina<sup>10</sup></b>		
Selexipag 2 estudios: GRIPHON <sup>12</sup> , Simmoneau y col <sup>15</sup> 1199 participantes	- Agonistas del receptor oral (Selexipag) (2 estudios)	-Selexipag -Placebo	-Cambios en la clase funcional(OMS) -Prueba de caminata de 6 min(6MWD) -Mortalidad -Efectos secundarios	<b>Emperopamiento Clase Funcional: 0.79 (0.6-1,04)</b>  <b>Test 6MWD: 12,62 mts</b> ( IC del 95%: 1,90 a 23,34; evidencia de alta certeza)  <b>Mortalidad: 48%</b> con Selexipag vs. <b>30%</b> con placebo. Diferencia Riesgo 0.02 (-0.00 to 0.04)	C.Funcional: No hubo mejoras estadísticamente significativas en CF. El TM6M no alcanzó la diferencia mínima clínica/ importante Mortalidad: Selexipag presentó un riesgo 2% más	ALTA

<sup>9</sup> 4 ensayos, 255 participantes

<sup>10</sup> **vasodilatación** (OR 5.03, IC 95% 3.84 a 6.58), **dolor de cabeza** (OR 3.16, IC 95% 2.62 a 3.80), **dolor en la mandíbula** (OR 5.25 , IC 95%: 3.96 a 6.98), **diarrea** (OR 2.81, IC 95% 2.29 a 3.46), **náuseas / vómitos** (OR 2.39, IC 95% 1.98 a 2.88), **mialgias** (OR 2.75, IC 95% 1.65 a 4.58), **eventos del tracto respiratorio superior** (OR 1.61, IC 95% 1.22 a 2.13), **dolor en las extremidades** (OR 3.36, IC 95% 2.32 a 4.85) y reacciones en el sitio de infusión (OR 14.41, IC 95% 9.16 a 22.66).

**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

				<b>Efectos adversos:</b> aumentados en Rama Selexipag. Vasodilatación (OR 2.67, IC 95% 1.72 a 4.17), dolor de cabeza (OR 3.91, IC 95% 3.07 a 4.98)	elevado que su comparador. Seguridad: efectos adversos aumentados en Selexipag.	
<b>TITULO- ESTUDIO</b> <b>Wang,S.</b> , Yu, M, Zheng X y Dong S .A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. Drug Delivery, 25: 1, 1898-1909 <a href="https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1523257">https://doi.org/10.1080/10717544.2018.1523257</a>	<b>INTERVENCION</b> 18 tratamientos para HP, solos o sus combinaciones	<b>COMPARADOR</b> Idemant.	<b>PUNTOS FINALES</b> TM6m; Clase Funcional, Presión Arteria Pulmonar, RVP, Hospitalización, Muerte, Seguridad	<b>RESULTADOS</b> -Clase Funcional de la OMS: epoprostenol, (0.9667) <sup>11</sup> , macitentan (0.8385) y sildenafil (0.7901), mejoran este indicador. -Presión Media de la Arteria Pulmonar: iloprost más bosentan (0.9490), bosentan más epoprostenol (0.9338) y epoprostenol (0.6862). -Resistencia Vascular Pulmonar: iloprost	<b>OBSERVACIONES</b> Selexipag y Riociguat tendrían un lugar en la reducción de la RVPulmonar. Para mejorar la CF- OMS, la reducción de la incidencia de muerte y la disminución de los EvAdversos,epoprostenol solo, sildenafil más epoprostenol y el berapost	<b>VERIFICACION PRIMA_NM</b> -----

<sup>11</sup> Valores SUCRA (superficie bajo la curva de clasificación acumulativa)



**INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

				<p>más bosentan (0.9931), bosentan (0.8170) y selexipag (0.7141) fueron los primeros tres</p>	<p>revelaron ser más beneficiosos que otros. Ninguna terapia única fue sobresaliente en la mayoría de los puntos finales investigados</p>	
--	--	--	--	---	---	--

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

### ANEXO 2- MARCO DE VALOR PARA EVALUAR IMPACTOS EN LA EQUIDAD - SALUD PÚBLICA

#### Equidad

Teniendo en cuenta lo recomendado por la Comisión de Determinantes Sociales de la OMS (CDSH, 2005) en su documento sobre “Reducir las desigualdades en una generación” y las directrices GRADE sobre equidad en salud [1]se analiza:

En la población objeto sobre la que recaería la recomendación y considerando a la equidad como ausencia de desigualdades de salud evitables, injustas o modificables.

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí                      Probablemente Sí                      **Probablemente No**                      No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí                      Probablemente Sí                      **Probablemente No**                      No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí                      **Probablemente Sí**                      Probablemente No                      No

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí                      Probablemente Sí                      **Probablemente No**                      No

**Finalmente, el impacto sobre la equidad se estima como:**

**Positivo – Probablemente positivo - Sin impacto –Probablemente negativo - Negativo**

**Positivo:** la recomendación de incorporación de la tecnología, tiene impacto positivo en la equidad, por lo que podría reducir las inequidades en la población objeto.

**Probablemente positivo:** la recomendación de incorporación de la tecnología, tiene probable impacto positivo en la equidad, por lo que podría reducir las inequidades en la población objeto, aunque se necesitan otras intervenciones.

**Sin impacto:** la recomendación de incorporación de la tecnología, NO tiene impacto en la equidad, por lo que podría no afectar las inequidades en la población objeto.

**Probablemente negativo:** la recomendación de incorporación de la tecnología, tiene probablemente impacto negativo en la equidad, aunque existen otras variables no mensuradas, por lo que podría incrementar las inequidades en la población objeto.

**Negativo:** la recomendación de incorporación de la tecnología, tiene impacto negativo en la equidad, por lo que podría incrementar las inequidades en la población objeto.

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

---

[1]Pottie K, Welch V, Morton R, et al. GRADE Equity Guidelines 4: Guidance on how to assess and address health equity within the evidence to decision proce. J ClinEpidemiol. 2017. doi:10.1016/j.jclinepi.2017.08.001

### Impacto Salud Pública

#### Teniendo en cuenta las Metas del desarrollo sustentable 2030 [2]:

- Reducir la mortalidad materna, la mortalidad neonatal y la mortalidad de niños menores de 5 años.
- Poner fin a las epidemias del SIDA, la tuberculosis, la malaria y las enfermedades tropicales desatendidas y combatir la hepatitis, las enfermedades transmitidas por el agua y otras enfermedades transmisibles.
- Reducir la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante la prevención y el tratamiento y promover la salud mental.
- Fortalecer la prevención y el tratamiento del abuso de sustancias adictivas, incluido el uso indebido de estupefacientes y el consumo nocivo de alcohol.
- Garantizar el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva.
- Lograr la cobertura sanitaria universal, en particular la protección contra los riesgos financieros, el acceso a servicios de salud esenciales de calidad y el acceso a medicamentos y vacunas seguros, eficaces, asequibles y de calidad para todos

¿La tecnología evaluada ayudaría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí                      Probablemente Sí                      Probablemente No                      **No**

## INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

¿La tecnología evaluada impediría a cumplir con las metas del desarrollo sustentable?

Sí                    **Probablemente Sí**                    Probablemente No                    No

¿La tecnología evaluada está alineada con las políticas sustantivas del MSAL?

Sí                    Probablemente Sí                    Probablemente No                    **No**

¿La tecnología evaluada impediría a los establecimientos de salud dar continuidad a las políticas sustantivas del MSAL?

**Sí**                    Probablemente Sí                    Probablemente No                    No

Luego de la discusión y respuesta a los interrogantes previos, el panel de discusión deberá responder la siguiente pregunta:

Finalmente, con la información con la que se cuenta hasta ahora, el impacto sobre la salud pública se estima como:

Positivo – Probablemente positivo - Sin impacto –Probablemente negativo - Negativo

[2] **Objetivos y metas de desarrollo sostenible. ONU (2019).** Disponible en: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/sustainable-development-goals/>