



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 726

Selexipag en monoterapia o combinado con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) y/o antagonistas del receptor de endotelina (ARE) versus tratamientos habituales* en hipertensión arterial pulmonar con clase funcional II o III OMS

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Considerable	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto†	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input checked="" type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I

* iPDE-5, ARE, bloqueadores del canal de calcio, riociguat y análogos de prostaciclina.

† Se consideró incierto debido a que los costos directos estimado para tratamiento con selexipag son menores frente al de los análogos de prostaciclina, pero son mayores frente a los costos de los iPDE-5, ARE, bloqueadores del canal de calcio y riociguat.

Selexipag combinado con iPDE-5 y ARE versus placebo en hipertensión arterial pulmonar con clase funcional II o III OMS que progresen a la combinación de iPDE-5 y ARE

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
<input type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Mayor	<input type="checkbox"/> Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
<input checked="" type="checkbox"/> Moderada*	<input checked="" type="checkbox"/> Considerable*	<input checked="" type="checkbox"/> Incierto	
<input type="checkbox"/> Baja	<input type="checkbox"/> Menor	<input type="checkbox"/> No favorable	
<input type="checkbox"/> Muy baja / Nula	<input type="checkbox"/> Marginal/Nulo/Incierto		

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

*Para la valoración de la calidad se tuvo en consideración la imprecisión del desenlace combinado tiempo a muerte y complicaciones de la enfermedad en este subgrupo, mientras que para el beneficio neto se consideró este mismo desenlace combinado y los eventos adversos, incluido la incertidumbre en la mortalidad.

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Donato M, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Selexipag en hipertensión pulmonar**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 726, Buenos Aires, Argentina. Julio 2019. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

CONCLUSIONES

No se encontraron estudios que comparen selexipag frente a otros tratamientos habituales en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (grupo I OMS). Evidencia indirecta sugiere que, en estos pacientes, selexipag en monoterapia como primera opción de tratamiento podría ser menos efectivo y presentar mayor mortalidad que los tratamientos habituales.

Evidencia de moderada calidad proveniente de un estudio sugiere que en pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar con clase funcional II o III OMS y de origen idiopático, hereditario, o asociados a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, al uso de drogas o exposición a toxinas, a enfermedad del tejido conectivo o con derivaciones congénitas corregidas, el agregado de selexipag a la combinación de iPDE-5 y ARE mejora el tiempo a un desenlace combinado de mortalidad y complicaciones relacionadas a la hipertensión pulmonar frente a placebo al año y medio de seguimiento. El tratamiento con selexipag presentó más eventos adversos frente a placebo como dolor de cabeza, vasodilatación, dolor de mandíbula, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de extremidades y mialgias.

La mayoría de las guías de práctica clínica relevadas no recomiendan o no hacen mención sobre el uso de selexipag debido a la falta de evidencia. Solo una la menciona, junto a otras alternativas, en monoterapia o en terapia combinada con iPDE-5 y/o ARE en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y clase funcional II-III OMS. El selexipag se encuentra en el Sistema Único de Reintegro de Argentina, mientras que en otros países de Latinoamérica relevados no lo cubren o no lo mencionan. De los países de altos ingresos relevados la mayoría reserva su uso como agregado al tratamiento en pacientes de riesgo intermedio que han progresado a la iPDE-5 y ARE, mientras que Australia explícitamente no lo cubre.

Una evaluación económica proveniente de un país de altos ingresos sugiere que el selexipag en monoterapia o combinada con iPDE-5 y/o ARE versus iPDE-5 y/o ARE no es una opción costo-efectiva según los umbrales aceptados por ese país. El costo directo estimado para el tratamiento con selexipag es menor frente al de los análogos de prostaciclina, pero es mayor frente a los costos de los iPDE-5, ARE, bloqueadores del canal de calcio y riociguat.

SELEXIPAG IN PULMONARY HYPERTENSION

CONCLUSIONS

No studies comparing selexipag with other standard treatments in patients with pulmonary arterial hypertension (WHO Group I) have been found. Indirect evidence suggests that in these patients, selexipag monotherapy as first treatment choice might be less effective and show higher mortality than standard treatments.

Moderate-quality evidence from one study suggests that in adult patients with pulmonary arterial hypertension with WHO Functional Class II or III and of idiopathic, inherited origin, or associated to human immunodeficiency virus infection, to the use of drugs or exposure to toxins, to connective tissue disease or with corrected congenital defects, adding selexipag to the PDE 5 inhibitors and ERA combination improves the combined outcome of mortality and complications related to pulmonary hypertension when compared to placebo after one year and a half of follow up. Treatment with selexipag presented more adverse events than placebo, e.g., headache, vasodilatation, jaw pain, diarrhea, nausea, vomiting, pain in the extremities and myalgias.

Most clinical practice guidelines consulted do not recommend or mention the use of selexipag due to the lack of evidence. It is only recommended by one guideline, along with other alternatives such as monotherapy or combination therapy with PDE 5 inhibitors and/or ERAs in patients with pulmonary arterial hypertension and WHO Functional Class II-III. Selexipag is included in Argentina's Unique Reimbursement System while other Latin American countries consulted, do not cover or mention it. Among high-income countries consulted, most reserve its use as add-on to intermediate-risk patients who have progressed to PDE 5 inhibitors and ERA, while Australia explicitly does not cover it.

One economic evaluation from a high-income country suggests that selexipag as monotherapy or in combination with PDE 5 inhibitors and/or ERA versus PDE 5 inhibitors and/or ERA is not a cost-effective option based on the thresholds accepted by this country. The direct estimated cost of treatment with selexipag is lower when compared with prostacyclin analogues; but it is higher when compared with PDE-5 inhibitors, ERA, calcium channel blockers and riociguat.

To cite this document in English: Donato M, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Selexipag in pulmonary hypertension*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report Nº 726, Buenos Aires, Argentina. July 2019. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

Actualmente la definición de hipertensión pulmonar (HP) comprende una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor a 20 milímetros de mercurio (mmHg) en reposos registrados por cateterismo cardíaco derecho y con resistencia pulmonar vascular mayor o igual a tres unidades de Wood.¹ Hasta hace muy poco tiempo se definía como la elevación de la PAPm con valores iguales o superiores a 25 mmHg con el paciente en reposo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado las etiologías de la HP en cinco grupos (ver **Anexo III**). El término hipertensión arterial pulmonar (HAP) se emplea solamente para describir a los incluidos en el grupo I, mientras que el término HP define a los cinco grupos.^{1,2}

La prevalencia de la HP es desconocida debido sus diferentes clasificaciones y múltiples etiologías; sin embargo, el grupo más estudiado es el grupo I de la OMS (HAP, ver **Anexo III**) con 5 a 52 casos de HAP por millón para población europea.^{2,3} También se estima que la HAP de origen hereditario e idiopático (HAP) tiene una incidencia de entre 5 a 15 casos por millón de adultos.² En Argentina se creó en 2014 el Primer Registro Colaborativo de HP (RECOPIAR) que mostrará el estado de la HP en nuestro país.⁴ La HAP suele ser más frecuente en jóvenes, y se observa más en mujeres frente a hombres con una tasa de 1,7 a 4,8.²

En Argentina la tasa anual de mortalidad por HAP idiopática fue similar entre los años 2000 y 2009 oscilando entre 1,39 y 2,39 muertes por millón de habitantes (promedio 76 muertes al año). Con un predominio en mujeres (1,76 a 3,16 por millón de habitantes) en comparación con los hombres (0,9 a 2,11 por millón de habitantes). Donde la mortalidad más elevada se registró en los mayores de 70 años.³

El curso de la enfermedad es progresivo, siendo fatal sin tratamiento.⁵ En general el grupo I OMS sin tratamiento, y los pacientes de cualquier grupo con una presentación severa de la enfermedad y/o con evidencia de falla cardíaca derecha son los que tienen el peor pronóstico.^{3,5} En general para todos los grupos OMS el tratamiento actual consiste en medidas generales como oxígeno, anticoagulación, diuréticos, hierro, digoxina, etc. Para el tratamiento específico de la causa de la hipertensión pulmonar se emplean los bloqueadores del canal de calcio (dihidropiridina, diltiazem, nifedipina, amlodipina), análogos de prostaciclina (epoprostenol, treprostinil e iloprost), antagonistas del receptor de endotelina o ARE (bosentan, macitentan, ambrisentan), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 o iPDE-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil) y riociguat, pudiendo ser administrados solos o en combinación, por vía oral, endovenosa o inhalatoria. Para aquellos que son refractarios a todas las intervenciones médicas, el trasplante de pulmón o la creación de una derivación de derecha a izquierda por la septostomía auricular son opciones.⁶ El grupo IV OMS también pueden ser candidatos a tratamiento quirúrgico (tromboendarterectomía).^{3,6,7} El objetivo del tratamiento es lograr un estado de bajo riesgo, que se asocia a una buena capacidad de ejercicio, una buena calidad de vida, una buena función ventricular y un bajo riesgo de mortalidad.⁷

Se postula que el tratamiento con selexipag, como opción a varios regímenes, podría mejorar la clase funcional OMS y la prueba de la marcha de seis minutos en pacientes con HAP.

2. Tecnología

Selexipag (Uptravi®) es un agonista oral selectivo del receptor de prostaciclina no prostanoide que produce vasodilatación del lecho vascular pulmonar. Tanto el selexipag como su metabolito activo poseen una alta selectividad para el receptor de prostaciclina sobre otros receptores prostanoideos que

lo distinguen de la prostaciclina y los análogos de la prostaciclina que se utilizan actualmente en el tratamiento de la HAP.⁸

El tratamiento con selexipag consta de una dosis inicial de 200 mcg dos veces al día, para luego ir aumentando semanalmente la dosis en 200 mcg por toma diaria hasta la dosis más alta tolerada o hasta 1600 mcg dos veces al día. La dosis de mantenimiento está determinada por la tolerabilidad.^{8,9}

El selexipag ha sido aprobado en el 2015 por la Administración de Alimentos y Drogas (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) como medicamento huérfano para el tratamiento de la HAP para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización por HAP.¹⁰ La Agencia Europea de Medicamento (EMA, su sigla del inglés *European Medicine Agency*) en 2016 aprobó el tratamiento con selexipag para el tratamiento a largo plazo de la HAP en pacientes adultos con clase funcional (CF) de la OMS II-III, ya sea como terapia de combinación en pacientes insuficientemente controlados con un iPDE-5 y/o ARE, o como monoterapia en pacientes que no son candidatos para estas terapias.¹¹ También en autorizó en 2019 su investigación en población pediátrica con HAP.¹² En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó en 2018 la comercialización de selexipag en HAP.⁹

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de selexipag en hipertensión arterial pulmonar.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO	
Población	Población con hipertensión arterial pulmonar.
Intervención	Selexipag.
Comparador	Tratamiento específico para la causa de la hipertensión arterial pulmonar en monoterapia o en combinación de fármacos con diferente mecanismo de acción: <ul style="list-style-type: none"> - Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil). - Antagonistas del receptor de endotelina (bosentan, macitentan, ambrisentan). - Análogos de prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost), - Bloqueadores del canal de calcio (dihidropiridina, diltiazem, nifedipina, amlodipina). - Riociguat.
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Eficacia: sobrevida, reducción de hospitalización, mejora en la calidad de vida, mejora en la prueba de marcha de seis minutos, mejora en la clase funcional de la OMS, mejora en los parámetros hemodinámicos del pulmón, tiempo hasta progresión de la enfermedad, etc. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron una RS con meta-análisis (MA), dos MA en red, cinco GPC, una evaluación económica, y trece informes de políticas de cobertura de selexipag en hipertensión arterial pulmonar.

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Barnes y cols. publicaron en 2019 una RS con MA Cochrane con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de las prostaciclina o sus análogos en pacientes con HAP.¹³ Como desenlaces primarios se evaluó la mejora en la CF OMS o la de Nueva York, la prueba de marcha de seis minutos y mortalidad; como desenlaces secundarios se destacan calidad de vida, eventos adversos y análisis de costos. Se incluyeron al MA 17 estudios con 3.765 participantes, donde dos estudios con 1.199 participantes correspondían a selexipag frente a placebo.^{14,15} Estos estudios incluyeron participantes de entre 18 y 75 años de edad con HAP idiopática, hereditaria, asociadas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), al uso de drogas o exposición a toxinas, a enfermedad del tejido

conectivo o derivación congénita corregida. Se utilizó como definición de HAP una PAPm con valores iguales o superiores a 25 mmHg en pacientes en reposo. Los participantes presentaban una CF OMS de I a IV y podían recibir de forma simultánea ARE e iPDE-5 solos o combinados. En el estudio con más participantes, aproximadamente un 80,5 y 78,7% recibían otro tratamiento para el grupo de selexipag y placebo, respectivamente. En un estudio selexipag vía oral fue inicialmente administrado a 200 mcg cada doce horas e incrementado cada semana en 200 mcg por aplicación hasta la dosis final de 1600 mcg cada doce horas o hasta la dosis máxima tolerada por una duración media de 70,7 semanas. En el otro estudio selexipag fue inicialmente administrado a 200 mcg cada doce horas e incrementado en 200 mcg por dosis en los días 7 y 21 hasta la dosis de 800 mcg cada doce horas a la semana 17 o la dosis máxima tolerada. Si bien la comparación entre selexipag y placebo para mortalidad no obtuvo una diferencia estadísticamente significativa, selexipag mostró una tendencia a mayor mortalidad, con una diferencia absoluta del 2% (IC 95%: 0 a 4; p=0,13), con 28 muertes en 574 participantes para selexipag y 18 en 582 para placebo. No hubo diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con mejoría de la CF OMS ni en el porcentaje de pacientes con empeoramiento en la CF (selexipag 20,4% versus placebo 25%; OR: 0,79; IC95%: 0,6 a 1,04). La prueba de la marcha de seis minutos no alcanzó la diferencia mínima clínicamente importante establecida de 33 metros.^{16,17} El tratamiento con selexipag presentó más eventos adversos como dolor de cabeza, vasodilatación, dolor de mandíbula, diarrea, náuseas, vómitos, dolor de extremidades y mialgias. El estudio más grande incluido fue el de Sitbon y cols. (n=1156) que presentó una mejora (HR 0,60; IC 99%: 0,46 a 0,78) frente a placebo, con 155 eventos en 574 participantes para selexipag y 242 en 582 para placebo, en el tiempo a un desenlace combinado de muerte y complicaciones relacionadas con la HAP como la progresión de la enfermedad (>=15% de descenso en prueba de la marcha de seis minutos en la respecto al basal y empeoramiento en la CF OMS o adición de una nueva terapia), hospitalización, el inicio de la terapia con prostanoides parenterales o la terapia con oxígeno a largo plazo, o la necesidad de un trasplante de pulmón o una septostomía auricular con balón, según lo juzgue el médico.¹⁴ Para el subgrupo preespecificado de participantes que estaban en tratamiento con un ARE y un iPDE-5 al inicio del ensayo (32%), y en los cuales se le agrega selexipag, este desenlace combinado alcanza la línea de no efecto frente a placebo (HR 0,63; IC 99%: 0,39 a 1,01).

Wang y cols. publicaron en 2018 un MA en red bayesiano con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de los tratamientos solos o combinados para HAP.¹⁸ Se incluyeron 45 estudios con 10.230 participantes con HAP Idiopática, hereditaria, relacionada con otros factores como la enfermedad del tejido conectivo, el VIH, el uso de drogas o la exposición a toxinas. Para el tratamiento con selexipag se incluyeron los mismos dos estudios frente a placebo ya mencionados en la RS y MA previa. El análisis indirecto arrojó que tratamiento con selexipag presentó un mayor riesgo de muerte que epoprostenol (OR 5,75; IC 95%: 1,38 a 25,53), vardenafilo (OR 15,8; IC 95%: 1,13 a 659) y epoprostenol combinado con sildenafil (OR 71,52; IC 95%: 5,81 a 2893). En el resultado de la clasificación de superficie bajo la curva acumulada, el selexipag no estuvo entre los tres primeros puestos para ningún desenlace, a excepción del cambio de la resistencia vascular pulmonar que se quedó tercero, y obtuvo el último lugar para mortalidad entre los tratamientos. En la RS y MA en red publicada por Jain y cols. en 2017 con la misma pregunta de investigación, los mismos dos estudios incluidos para selexipag que Wang y cols. y que incluyó 31 estudios con 6.565 participantes, también reportó un mayor riesgo de muerte para selexipag frente a ARE y prostaciclina subcutáneas o intravenosas.¹⁹

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

Los informes de la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH, su sigla del inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) de 2017, del Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania (IQWiG, su sigla del alemán *Institut für Qualität und*

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) de 2015 y el del Consorcio de Medicinas Escocesas (SMC, su sigla del inglés *Scottish Medicines Consortium*) de 2017 recomiendan el tratamiento con selexipag solamente adultos en HAP con CF II o III de la OMS, en terapia combinada en pacientes con control insuficiente con ARE e iPDE-5 o como monoterapia en pacientes que no puedan recibir éstos.²⁰⁻²² La Alta Autoridad de Salud (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) de Francia en 2017 realizó la misma recomendación que las anteriores, pero solamente en pacientes con CF III OMS.²³ Sin embargo, todas argumentan que existen una falta de información con respecto a la eficacia de selexipag y hay incertidumbre para la generalización de los resultados de los estudios en la población. El Comité Asesor de Beneficios Farmacéuticos (PBAC, su sigla del inglés *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) en 2017 no recomienda la inclusión de la tecnología debido a que presenta incertidumbre sobre su relevancia clínica, beneficio adicional y costo efectividad.²⁴ El Centro Colaborador de SUS de Evaluación Tecnológica y Excelencia en Salud (CATES, su sigla en portugués *Centro Colaborador SUS de Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde*) de Brasil publicó en 2016 un informe que concluye que la evidencia extraída es de difícil interpretación y no se puede concluir de manera clara o en favor del beneficio del medicamento.²⁵

5.3 Costos de la tecnología

La tecnología se comercializa en Argentina en cinco presentaciones. El costo de venta al público estimado de selexipag para la presentación de inicio en el primer mes de tratamiento es de ARS 671.022 (USD 11.134 dólares estadounidenses enero/2020), para el segundo mes es de un máximo de aproximadamente ARS 1.333.796 (USD 22.131 dólares estadounidenses enero/2020), y a partir del tercer mes en adelante su costo sería de ARS 462.773 (USD 7.679 dólares estadounidenses enero/2020).^{26,27}

El costo de venta al público estimado para sus comparadores en HAP CF III OMS para el primer mes de tratamiento, y suponiendo un paciente de 80kg, sería para el epoprostenol de un mínimo de AR 1.075.640 y máximo de ARS 4.195.185 (USD 17.848 y 69.608 dólares estadounidenses enero/2020); para iloprost inhalado sería de un promedio de ARS 264.279 (USD 4.385 dólares estadounidenses enero/2020); para treprostinil subcutáneo sería de un mínimo de ARS 4.201.988 y un máximo de ARS 10.119.646 (USD 69.721 y 167.910 dólares estadounidenses enero/2020) mientras que la presentación para inhalación tendría un costo mínimo de ARS 8.303.882 y máximo de ARS 16.607.764 (USD 137.782 y 275.564 dólares estadounidenses enero/2020).²⁸⁻³¹

El CADTH publicó en 2017 una revisión de una evaluación económica elaborada por el productor de la tecnología de selexipag en HAP idiopática, asociada con desordenes del tejido conectivo y asociada con enfermedad cardíaca congénita, con CF II-III OMS.³² La revisión concluyó que con un precio de comercialización de CAD 64,17 (USD 49,1 dólares estadounidenses enero/2020) la mejor relación costo-utilidad incremental estimada para selexipag en monoterapia o combinada con iPDE-5 y/o ARE versus iPDE-5 y/o ARE, es de aproximadamente CAD 485.000 (USD 371.025 dólares estadounidenses enero/2020) por años de vida ganados ajustado a calidad de vida (AVAC).³³ También concluye que ese resultado sugiere que el selexipag no es una opción costo-efectiva según los umbrales convencionalmente aceptados de USD 50.000 por AVAC.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La GPC de para el tratamiento de la HP en adultos del Colegio Americano de Médicos de Tórax (del inglés *American College of Chest Physician* o su sigla CHEST) publicada en 2019 concluyó que no hay pruebas suficientes en este momento para hacer una recomendación a favor o en contra del uso de selexipag en HAP debido a que ésta no logro mejoras clínicamente relevantes en la prueba de la marcha de seis minutos.³⁴ En cambio, la GPC para el diagnóstico y tratamiento de la HP de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea Respiratoria (ESC/ERS, sus siglas del inglés *European Society of Cardiology and European Respiratory Society*) publicada en 2015 lo recomienda en monoterapia, con un nivel de evidencia inferior a los ARE y iPDE-5, junto a otras alternativas para HAP con CF II OMS.⁷ En HAP con CF III también lo recomienda en monoterapia junto a otras alternativas, pero con un nivel de evidencia inferior a los ARE, iPDE-5 y epoprostenol. Esta guía también menciona al selexipag, entre otras alternativas, para la terapia secuencial con un iPDE-5 y/o ARE para CF II-III OMS y, con un consenso de opinión de expertos, la propone como una opción a considerar en pacientes con CF IV OMS.⁷ Las Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar del 2017 mencionan el esquema de tratamiento de la ESC/ERS, y añade que todavía no está aprobada la comercialización del selexipag en Argentina en ese momento.³ La GPC para el diagnóstico y manejo del síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar de la Sociedad Internacional de Trasplante Hepático (ILTS, su sigla del inglés *International Liver Transplantation Society*) y la GPC para hipertensión pulmonar hepática en pediatría de la Fundación del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana de Corazón (ACCF/AHA, su sigla del inglés *American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association*) no lo mencionan.^{35,36}

En Argentina la Superintendencia de Servicios de Salud no incluye el selexipag para la indicación evaluadas en el Plan Médico Obligatorio (PMO), mientras que está contemplada como una opción por el Sistema Único de Reintegro (SUR) en su protocolo de recupero de HAP de 2019 para pacientes con CF II y III OMS.^{37,38}

De los países de Latinoamérica relevados solo la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías de SUS (CONITEC, su sigla del portugués de *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS*) evaluó esta indicación y concluyó que hay incertidumbre acerca del beneficio con el tratamiento de selexipag y que existen dentro de sus prestaciones otras opciones de tratamiento.³⁹ El resto de los países de Latinoamérica relevados no mencionan la tecnología.⁴⁰⁻⁴⁴

En CADTH de Canadá y el Comité Conjunto Federal (G-BA, su sigla del alemán *Der Gemeinsame Bundesausschuss*) de Alemania, dan cobertura al selexipag en HAP con una CF II o III OMS y con respuesta inadecuada con los tratamientos de primera y segunda línea.^{45,46} El G-BA especifica que el selexipag se puede administrar en combinación o en monoterapia en pacientes no elegibles para ARE o iPDE-5, mientras que CADTH no lo especifica. La Alta Autoridad de Salud de Francia (HAS, su sigla del francés *Haute Autorité de Santé*) y el Sistema de Salud Nacional de Gran Bretaña (NHS, su sigla del inglés *National Health System*) dan cobertura en HAP solo con CF III y en combinación con ARE e iPDE-5, luego de una respuesta inadecuada con los tratamientos de primera y segunda línea.^{47,48} El resto de los países relevados no mencionan la tecnología en la indicación evaluada. De las prestadoras de salud privadas estadounidenses relevadas solamente una brinda cobertura a la tecnología evaluada en HAP con CF III o IV OMS.⁴⁹⁻⁵¹

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiadador o Institución		País	Año	Hipertensión arterial pulmonar
Políticas de Cobertura	ARGENTINA			
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#) ^{37,38}	Argentina	2004/2019	NM*/Si*
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA			
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS ³⁹	Brasil	2016	No
	Agência Nacional de Saúde Suplementar ⁴⁰	Brasil	2019	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#) ⁴¹	Chile	2016	NM*
	POS (#) ⁴²	Colombia	2019	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#) ⁴³	México	2019	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#) ⁴⁴	Uruguay	2019	NM*
	OTROS PAÍSES			
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) ⁴⁶	Alemania	2016	Si†
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#) ⁵²	Australia	2019	No
	Provincial Funding Summary ⁵³	Canadá	2019	NM
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ⁴⁵	Canadá	2016	Si†
	Haute Autorité de Santé (HAS) ⁴⁷	Francia	2018	Si‡
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS) ⁵⁴	EE.UU.	2019	NM
	Aetna ⁴⁹	EE.UU.	2019	Si
	Anthem ⁵⁰	EE.UU.	2019	NM
	Cigna ⁵¹	EE.UU.	2019	NM
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁸	Reino Unido	2019	Si‡	
Guías de práctica	American College of Chest Physician (CHEST) ³⁴	EE.UU.	2019	No
	Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar ³	Argentina	2017	NM
	International Liver Transplantation Society (ILTS) ³⁵	Internacional	2016	NM
	American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association (ACCF/AHA) ³⁶	EE.UU.	2016	NM
	European Society of Cardiology and European Respiratory Society (ESC/ERS) ⁷	Europa	2016	Si

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. *En HAP con clase funcional II de la OMS luego de considerarse los ARE, iPDE-5 y para clase funcional III luego de considerarse además el epoprostenol. †En HAP clase funcional II o III OMS y luego de haberse considerado el uso de un ARE y iPDE-5 ‡ Solo en HAP con clase funcional III y luego de haberse considerado el uso de un ARE y iPDE-5.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a las circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Hipertensión Pulmonar Argentina, Federación Argentina de Enfermedades Poco Frecuentes, Fundación GEISER, Janssen Cilag Farmacéutica S.A. Instituto de Cardiología de Corrientes.

Informe de Respuesta Rápida

Selexipag en hipertensión pulmonar

Fecha de realización: Julio del 2019

ISSN 1668-2793

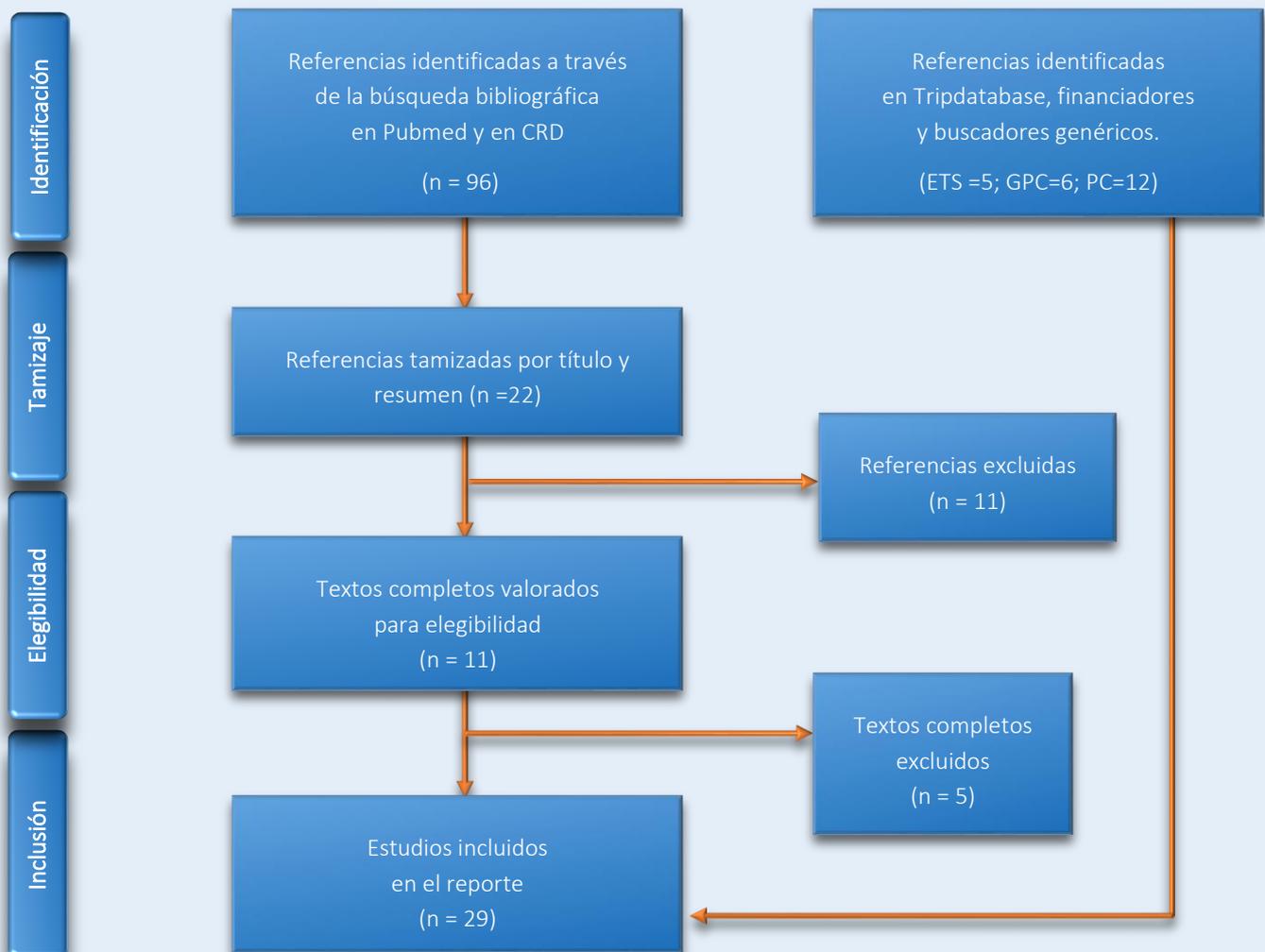
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de Julio de 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Selexipag[Supplementary Concept] OR Uptravi[tiab] OR Selexipag[tiab]) AND (Hypertension, Pulmonary[Mesh] OR Pulmonary Hypertens*[tiab] OR Idiopathic Pulmonar*[tiab] OR Pulmonary Arterial[tiab] OR Pulmonary Heart[tiab])

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



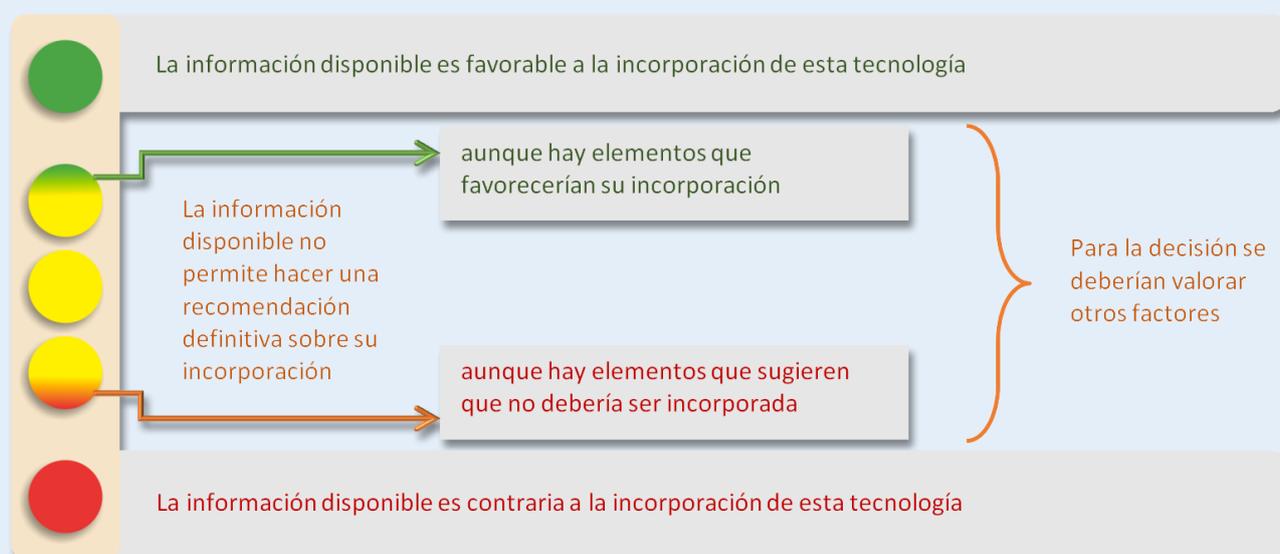
ETS, Evaluaciones de tecnologías sanitarias. GPC, Guías de práctica clínica. PC, Políticas de cobertura.

Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja – Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario

Favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

[§]**Alto impacto presupuestario:** el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

[¥]**Elevado costo incremental respecto a su comparador:** superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

[£]**Población afectada pequeña:** hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Selexipag en combinación con un antagonista del receptor de endotelina (ARE) y un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5) en hipertensión arterial pulmonar (Grupo I de la OMS) con clase funcional II o III de la OMS.

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.

Se debe tener en cuenta que el selexipag en hipertensión arterial pulmonar, y en este subgrupo de pacientes, es una opción entre otros tratamientos.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

Adultos mayores de 18 años con hipertensión arterial pulmonar (grupo I OMS) que presenten las siguientes características:

- Clase funcional II OMS con progresión de la enfermedad pese a la combinación de una ARE y un iPDE-5, o
- Clase funcional III OMS con progresión de la enfermedad pese a la combinación de una ARE y un iPDE-5, y análogos de prostaciclina en monoterapia o combinado iPDE-5 y/o ARE.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

El tratamiento con selexipag consta de una dosis inicial de 200 mcg dos veces al día, para luego ir aumentando semanalmente la dosis en 200 mcg por cada toma diaria hasta la dosis más alta tolerada o hasta 1600 mcg dos veces al día. La dosis de mantenimiento está determinada por la tolerabilidad.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

Documentación médica específica: Historia clínica con detalle del cuadro clínico especificando clase funcional según clasificación OMS. Ecocardiograma doppler color. Estudio hemodinámico de cavidades derechas con medición de presiones que certifiquen el diagnóstico. Justificación médica de la utilización del fármaco informando dosis utilizada, tiempo y respuesta, firmada y sellada por el médico especialista tratante. Consentimiento informado.

Anexo III

Tabla 4. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (6° simposio mundial sobre la hipertensión pulmonar).⁶

Grupo	Subclasificación
I o HAP	1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditaria 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas 1.4 HAP asociada a: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1.4.2 Infección por VIH 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Cardiopatía congénita 1.4.5 Esquistosomiasis 1.5 HAP de respuesta prolongada a los bloqueadores de los canales de calcio. 1.6 HAP con características manifiestas de afectación venosa/capilar (EVOC/HCP) 1.7 PH persistente del síndrome del recién nacido.
II o por enfermedad cardíaca izquierda	2.1 PH por insuficiencia cardíaca con FEVI preservada. 2.2 PH por insuficiencia cardíaca con reducción de la FEVI. 2.3 Cardiopatía valvular 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas o adquiridas que conducen a HP postcapilar.
III o debido a enfermedad del pulmón y/o hipoxia	3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva 3.3 Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo / obstructivo 3.4 Hipoxia sin enfermedad pulmonar 3.5 Trastornos pulmonares del desarrollo
IV o debido a obstrucciones de la arteria pulmonar	4.1 Tromboembólica crónica. 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar.
V o con mecanismos poco claros y/o multifactoriales.	5.1 Trastornos hematológicos. 5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos. 5.3 Otros 5.4. Cardiopatía congénita compleja.

Grupo	Subclasificación
I o HAP	1.1 HAP idiopática 1.2 HAP hereditaria 1.3 HAP inducida por fármacos y toxinas 1.4 HAP asociada a: <ul style="list-style-type: none"> 1.4.1 Enfermedad del tejido conectivo 1.4.2 Infección por VIH 1.4.3 Hipertensión portal 1.4.4 Cardiopatía congénita 1.4.5 Esquistosomiasis 1.5 HAP de respuesta prolongada a los bloqueadores de los canales de calcio. 1.6 HAP con características manifiestas de afectación venosa/capilar (EVOC/HCP) 1.7 PH persistente del síndrome del recién nacido.
II o por enfermedad cardíaca izquierda	2.1 PH por insuficiencia cardíaca con FEVI preservada. 2.2 PH por insuficiencia cardíaca con reducción de la FEVI. 2.3 Cardiopatía valvular 2.4 Condiciones cardiovasculares congénitas o adquiridas que conducen a HP postcapilar.
III o debido a obstrucciones de la arteria pulmonar	4.1 Tromboembólica crónica. 4.2 Otras obstrucciones de la arteria pulmonar.
IV o con mecanismos poco claros y/o multifactoriales.	5.1 Trastornos hematológicos. 5.2 Trastornos sistémicos y metabólicos. 5.3 Otros 5.4. Cardiopatía congénita compleja.

HAP, hipertensión arterial pulmonar; EVOC, enfermedad venooclusiva pulmonar; HCP, hemangiomatosis capilar pulmonar; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Tabla 5. Clasificación funcional de la Organización Mundial de la Salud para la hipertensión pulmonar.⁶

Clase funcional	Descripción
I	Pacientes con hipertensión pulmonar, pero sin limitaciones resultantes de la actividad física. La actividad física normal no causa fatiga o disnea indebidas, dolor en el pecho o síncope cardíaco.
II	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una ligera limitación de la actividad física. Se sienten cómodos descansando. La actividad física ordinaria resulta en fatiga o disnea indebidas, dolor en el pecho o síncope cardíaco.
III	Pacientes con hipertensión pulmonar que producen una marcada limitación de la actividad física. Se sienten cómodos descansando. Una actividad física menos que ordinaria causa fatiga o disnea indebidas, dolor en el pecho o síncope cardíaco.
IV	Pacientes con hipertensión pulmonar que producen una marcada limitación de la actividad física. Se sienten cómodos descansando. Una actividad física menos que ordinaria causa fatiga o disnea indebidas, dolor en el pecho o síncope cardíaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019;53.
2. Rubin LJ, Hopkins W, Mandel J, Nicholson A, Finlay G. UpToDate. The epidemiology and pathogenesis of pulmonary arterial hypertension (Group 1). www.uptodate.com. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
3. Guías Argentinas de Consenso en Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar. Sociedad Argentina de Cardiología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sociedad Argentina de Reumatología, Sociedad Argentina de Pediatría, Federación Argent. *Respir Med*. 2017;85(3).
4. I Registro Colaborativo de Hipertensión Pulmonar en Argentina (RECOPILAR). Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Cardiología, Asociación Argentina de Medicina Respiratoria, Sociedad Argentina de Reumatología, Sociedad Argentina de Ped. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2014;43(3):146-149.
5. Robin L, Hopkins W, Mandel J, Nicholson A. UpToDate. Prognosis of Pulmonary hypertension in adults. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
6. Hopkins W, Rubin LJ. UpToDate. Treatment of pulmonary hypertension in adults. www.uptodate.com. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
7. Gibbs S, Poland AT, Peacock A, et al. 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). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119.
8. IBM Micromedex®. Selexipag. www.micromedex.com. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
9. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Disposición 39/18. http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2018/Dispo_MSYDS_0039-18.pdf. Published 2018. Accessed July 10, 2019.
10. U.S Food & Drug Administration (FDA). Selexipag. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=BasicSearch.process>. Published 2016. Accessed July 10, 2019.
11. European Medicines Agency (EMA). Selexipag. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/uptravi-epar-product-information_en.pdf. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
12. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision. https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0123/2019-ema-decision-17-april-2019-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
13. Barnes H, Yeoh H, Fothergill T, Burns A, Humbert M, Williams T. Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension Cochrane Database of Systematic Reviews Prostacyclin for pulmonary arterial hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(5):CD012785.
14. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522-2533. doi:10.1056/NEJMoa1503184
15. Simonneau G, Torbicki A, Hoeper MM, et al. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2012;40(4):874-880. doi:10.1183/09031936.00137511
16. Khair RM, Nwaneri C, Damico RL, Kolb T, Hassoun PM, Mathai SC. The Minimal Important Difference in Borg Dyspnea Score in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):842-849.
17. McCrory D, Coeytaux R, Schmit K, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Screening, Management, and Treatment. *Agency Healthc Res Qual (US), Rockv*. 2013:13-EHC087-EF.
18. Wang S, Yu M, Zheng X, Dong S. A Bayesian network meta-analysis on the efficacy and safety of eighteen targeted drugs or drug combinations for pulmonary arterial hypertension. *Drug Deliv*. 2018;25(01):1898-1909.
19. Jain S, Khera R, Girotra S, et al. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2017;151(1):90-105.
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Common Drug Review: Selexipag. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0482_Uptravi_CL_Report_e.pdf. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selexipag. <https://www.iqwig.de/en/projects-results/projects/drug-assessment/a16-36-selexipag-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7519.html>. Published 2015. Accessed July 10, 2019.
22. Scottish Medicines Consortium. Selexipag. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/selexipag-uptravi-resubmission-123517/>. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
23. Haute Autorité de Santé (HAS). Selexipag. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT->

- 16185_UPTRAVI_PIC_INS_Avis3_CT16185.pdf. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
24. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Selexipag. <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/files/selexipag-psd-march-2017.pdf>. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
 25. Centro Colaborador SUS de Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde. Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar. http://www.ccates.org.br/content/_pdf/PUB_1492435034.pdf. Published 2016. Accessed July 10, 2019.
 26. Banco de la Nación Argentina. Cambio de divisas. <http://www.bna.com.ar/Personas>. Published 2019. Accessed January 31, 2020.
 27. Kairos. Selexipag (Uptravi). <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-uptravi-27504/>. Published 2020. Accessed January 31, 2020.
 28. Kairos web. Epoprostenol (Veletri). <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-veletri-25840/>. Published 2020. Accessed January 31, 2020.
 29. Kairos web. Iloprost (Ventavis). <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-ventavis-16493/>. Published 2020. Accessed January 31, 2020.
 30. Kairos web. Treporstinil (Remodulin). <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-remodulin-18693/>. Published 2020. Accessed January 31, 2020.
 31. Kairos web. Treporstinil (Tyvaso). <https://ar.prvademecum.com/medicamento/tyvaso-26527/>. Published 2020. Accessed January 15, 2020.
 32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pharmacoeconomic Review Report: Selexipag. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0482_Uptravi_PE_Report.pdf. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
 33. Banco de Canadá. Cambio de divisas. <https://www.bankofcanada.ca/>. Published 2019. Accessed January 31, 2020.
 34. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults. *Chest*. 2019;155(3):565-586.
 35. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-1452.
 36. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Guideline Pediatric Pulmonary Hypertension Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015;132:00-00.
 37. Ministerio de Salud. Salud Pública. Resolución 310/2004. Programa Médico Obligatorio (PMO). Anexo II. Catálogo de prestaciones. <https://www.sssalud.gov.ar/normativas/consulta/000595.pdf>. Published 2004. Accessed July 10, 2019.
 38. Superintendencia de Servicios de Salud. Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Protocolo de Recupero: Hipertensión Arterial Pulmonar. https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anexo_1_0.pdf. Published 2019. Accessed July 12, 2019.
 39. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Selexipag para tratamento da hipertensão arterial pulmonar. http://conitec.gov.br/images/Sintese_Evidencias/2016/SE_015_Selexipag_HAP.pdf. Published 2016. Accessed July 10, 2019.
 40. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Selexipag. <http://www.ans.gov.br/resultado-da-busca?q=selexipag&f=1>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
 41. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Listado de prestaciones específicas. Régimen de Garantías Explícitas en Salud 2016 - 2018. Anexo Decreto N°3. 2016. https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2018/03/Lep_incluye-Decreto-8-de-2018.pdf. Published 2016. Accessed July 10, 2019.
 42. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Plan de Beneficios de Salud. Selexipag. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/paginas/freeseachresults.aspx?k=selexipag&scope=Todos>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
 43. Consejo de Salubridad General (CSG) de México. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud. http://www.csg.gob.mx/descargas/pdf/priorizacion/cuadro-basico/med/catalogo/2017/EDICION_2017_MEDICAMENTOS-FINAL.pdf. Published 2017. Accessed July 10, 2019.
 44. Fondo Nacional de Recursos. Uruguay. Medicina Altamente Especializada. Selexipag. <http://www.fnr.gub.uy/search/node/selexipag>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
 45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Selexipag. https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0482_complete_Uptravi-Oct-28-16.pdf. Published 2016. Accessed July 10, 2019.

46. Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Directiva sobre drogas/Anexo XII: Selexipag. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2803/2016-12-15_AM-RL-XII_Selexipag_D-236_BAnz.pdf. Published 2016. Accessed July 10, 2019.
47. Haute Autorité de Santé (HAS). Commission de la transparence. Selexipag (Uptravi). https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-06/uptravi_summary_ct16185.pdf. Published 2018. Accessed July 10, 2019.
48. Clinical Commissioning Policy: Selexipag for treating pulmonary arterial hypertension (adults). <https://www.england.nhs.uk/commissioning/wp-content/uploads/sites/12/2018/12/Selexipag-for-treating-pulmonary-arterial-hypertension-adults.pdf>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
49. Aetna. Selexipag. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0184.html. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
50. Anthem Blue Cross. Selexipag. <https://www.anthem.com/search/?q=selexipag>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
51. Cigna. Selexipag. <https://www.cigna.com/search?query=SELEXIPAG>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
52. The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Australian Government. Department of Health. Selexipag. <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=selexipag>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
53. Provincial Funding Summary. Canadá. Selexipag. <https://www.cadth.ca/search?keywords=selexipag>. Published 2019. Accessed July 10, 2019.
54. Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). Selexipag. [https://search.cms.gov/search?utf8=âœ" &affiliate=cms-new&dc=&query=selexipag&commit=Search](https://search.cms.gov/search?utf8=âœ). Published 2019. Accessed July 10, 2019.