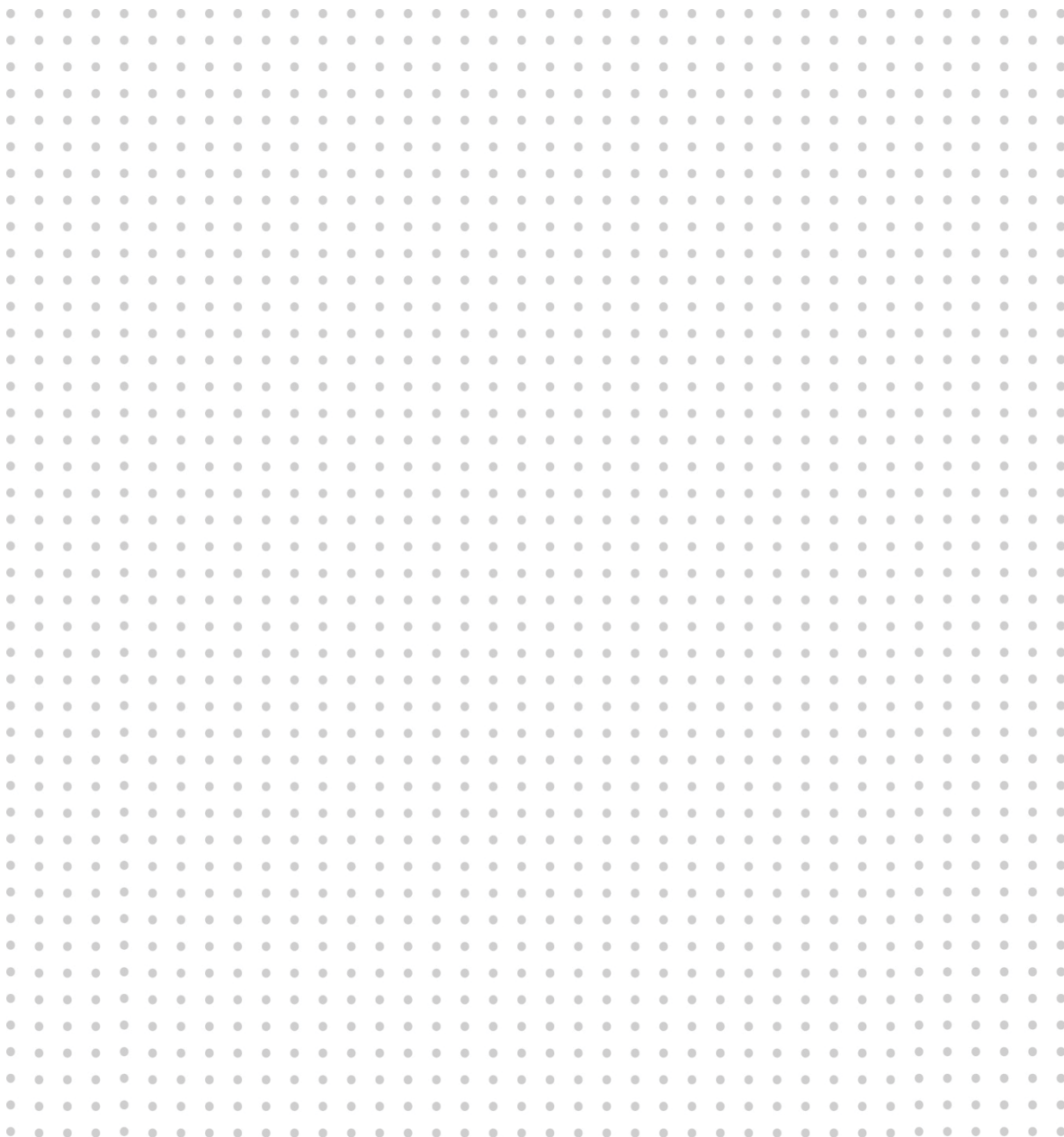




Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías
Sanitarias

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Hipertensión Arterial Pulmonar

Tecnología Sanitaria Evaluada: Ambisentan, Bosentan, Riociguat y Macitentan

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley N° 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Hipertensión Arterial Pulmonar. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017



ÍNDICE

1. SOLICITUD.....	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADA	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	8
Diagnóstico e identificación de subgrupos	8
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	9
Terapia Farmacológica	9
Tratamiento no farmacológico.....	9
Cirugía	9
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	10
Ambrisentan.....	10
Bosentan	10
Macitentan	11
Riociguat	11
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	13
Pertinencia de la indicación	13
Seguridad	13
Umbral	13
Disponibilidad del Fondo	15
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	16
Resultados de la búsqueda de evidencia	16
Resumen de resultados.....	20
Consideraciones adicionales	29
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	30
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	30
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria.....	37
Acuerdos de riesgo compartido	38
Precio Máximo Industrial	38

Impacto Presupuestario	39
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	42
Conclusión:	43
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	44
Repercusiones Éticas.....	44
Repercusiones Sociales	44
Repercusiones Jurídicas	44
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	46
14. CONCLUSIÓN	47
REFERENCIAS	48
ANEXO DE SEGURIDAD	52
Macitentan	52
Riociguat	53

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

1. SOLICITUD

Ambrisentan, Bosentan, Riociguat y Macitentan para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Hipertensión Arterial Pulmonar

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS EVALUADA

Ambrisentan, Bosentan, Riociguat y Macitentan

4. RESUMEN EJECUTIVO

La Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia pero con un alto impacto debido a su curso grave y potencialmente letal. La HAP se define desde el punto de vista hemodinámico invasivo como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg, (PAPm ≥ 25 mmHg) con presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg.

Se estima para la HAP un promedio de sobrevida de 2,8 años o una sobrevida promedio de 40% a dos años en pacientes adultos, y de 10 meses en población pediátrica sin tratamiento. Una de las características de la HAP es que es una condición poco reconocida, cuyo diagnóstico suele ser tardío, siendo los síntomas más comunes: disnea, dolor torácico, fatiga y síncope.

Actualmente, la HAP se encuentra considerada dentro de las condiciones de salud que cubre el Sistema de Protección Financiera para Diagnóstico y Tratamientos de Alto Costo (Ley 20.850). En particular, se entrega cobertura para los medicamentos Ambrisentan, Bosentan e Iloprost para pacientes con HAP del Grupo 1 de la OMS.

Por lo expuesto en el párrafo anterior, se evalúa la potencial extensión de cobertura de Ambrisentan y Bosentan a otros grupos de pacientes, y la incorporación de los medicamentos Macitentan y Riociguat.

Eficacia de los tratamientos

Para Ambrisentan no se cuenta con evidencia de eficacia/efectividad para pacientes distintos al Grupo 1 de OMS, esto de acuerdo a la metodología de búsqueda empleada.

En el caso de Bosentan, se encuentra evidencia de eficacia para el Grupo 3 (HAP asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva) y para el Grupo 4 (HAP Tromboembólica Crónica). En general, la evidencia es calificada como de baja calidad. En la mayor parte de los outcomes, no hay una diferencia relevante entre los grupos en tratamiento y control para ambos tipos de pacientes (Grupo 3 y Grupo 4).

Para Macitentan solo se encuentra evidencia de eficacia para pacientes del Grupo 1 de OMS. El uso de Macitentan probablemente aumenta levemente el número de metros recorridos en test de marcha de 6 minutos, genera una mejora de la funcionalidad, disminuye la resistencia vascular pulmonar y reduce el número de pacientes con empeoramiento clínico.

Por último, para Riociguat se encuentra evidencia de eficacia para HAP Grupo 1, Grupo 2 (HAP debido a Cardiopatía Izquierda) y a Grupo 4. Tanto para el Grupo 1 como Grupo 2, la evidencia es calificada como baja o muy baja y los efectos de Riociguat en relación a placebo resultan inciertos. Para el Grupo 4, Riociguat aumenta levemente el número de metros en test de marcha de 6

minutos y probablemente mejora la funcionalidad, esto con una calidad de evidencia alta y moderada, respectivamente.

Análisis Económico

En el caso de Macitentan, los estudios encontrados fueron principalmente de costo minimización y concluyen que se requiere sustantivos recortes de precios para hacer competitivo en términos de costos a Macitentan con otras alternativas terapéuticas, recomendándose su inclusión en esquemas de riesgo compartidos. En el mismo sentido, para Riociguat los resultados no son favorables en términos de costo efectividad al compararse con Bosentan, Macitentan y Ambrisentan. Sin embargo, se cuestiona los datos de efectividad debido a que provienen de comparaciones indirectas.

El impacto presupuestario para el año 2018 de Macitentan se estima en \$MM 469.620 para los casos incidentes de HAP Grupo 1. Para Riociguat para el año 2018 el impacto presupuestario estimado es de \$MM 725.

Implementación y efectos en las redes asistenciales

En general se recomienda la implementación, no obstante, es necesario considerar que la oferta de la red es escasa en la zona norte del país (sólo en Antofagasta). Se especifica que para su implementación se necesitan cardiólogos y broncopulmonares.

Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapas en que se excluye	Observaciones
Hipertensión Arterial Pulmonar	Ambrisentan ampliación subgrupo	Si	No Favorable	Efectividad	No se cuenta con evidencia de efectividad para pacientes distintos al Grupo 1 de acuerdo a la clasificación de la OMS.
Hipertensión Arterial Pulmonar	Bosentan ampliación subgrupo	Si	No Favorable	Efectividad	Evidencia de baja calidad para los grupos 3 y 4 de acuerdo a la clasificación de la OMS.
Hipertensión Arterial Pulmonar	Macitentan	Si	Favorable	No se excluye	
Hipertensión Arterial Pulmonar	Riociguat	Si	Favorable	No se excluye	

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se define Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) desde el punto de vista Hemodinámico invasivo, como el aumento de la presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg. (PAPm ≥ 25 mmHg) con capilar pulmonar ≤ 15 mmHg. Es una enfermedad crónica y progresiva, de baja prevalencia pero alto impacto por su curso grave y potencialmente letal (1). Implica una sustantiva pérdida de capacidad física y sobrecarga del ventrículo derecho, resultando en falla cardíaca y mortalidad temprana (2).

La HAP es una condición poco reconocida, y de diagnóstico que suele ser tardío, siendo los síntomas más comunes: disnea, dolor torácico, fatiga y síncope (1,3,4).

Se estima que la prevalencia de esta enfermedad sería de 25-50/millón de habitantes en adultos y 2-4/millón en niños. Por otro lado, la sobrevida promedio en personas sin tratamiento varía entre 2,8 años en adultos a 10 meses en población pediátrica (5).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

El diagnóstico definitivo de la HAP se realiza mediante el examen de cateterismo cardíaco, que es el gold estándar para su diagnóstico (6).

Subgrupos:

Grupo 1. Hipertensión Arterial Pulmonar:

- Idiopática
- Hereditaria
- Inducida por drogas y toxinas
- Asociada
- Enfermedades vasculares del colágeno
- Enfermedades cardíacas congénitas
- Hipertensión portal
- Infección por VIH
- Esquistosomiasis
- Anemia hemofílica crónica
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda.

Grupo 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia.

Grupo 4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica.

Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Terapia Farmacológica

Después de ser realizado el diagnóstico de HAP, el paciente recibe un tratamiento dependiendo de su capacidad funcional, etiología y estratificación del riesgo. De esta forma, los pacientes reciben diversos medicamentos de acuerdo criterios establecidos. Entre los medicamentos se puede citar a Ambrisentan, Bosentan e Iloprost (5).

Tratamiento no farmacológico

Tienen como objetivo, de manera coadyuvante, beneficiar la calidad de vida y sobrevida de pacientes. Entre las medidas que se recomienda se encuentran: rehabilitación, terapia anticoagulante, terapia diurética, oxigenoterapia y apoyo psicológico, entre otras (5).

Cirugía

En caso de que los pacientes resulten refractarios a terapias farmacológicas o en ciertos subgrupos de pacientes Hipertensión Arterial Pulmonar, se plantea como alternativa terapéutica el trasplante de pulmón, trasplante de pulmón/corazón y la tromboendarterectomía pulmonar.

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Actualmente, la HAP es considerada dentro del Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo (Ley Ricarte Soto) para los pacientes Grupo 1, es decir, Hipertensión Arterial Pulmonar de etiología idiopática, heredable, asociada a mesenquimopatías o enfermedades del tejido conectivo.

En particular, se otorga cobertura a los medicamentos Ambrisentan, Bosentan e Iloprost para pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 1.

A continuación, se evalúan los medicamentos Ambrisentan y Bosentan para pacientes que no pertenezcan al Grupo 1. Además, se evalúa los medicamentos Macitentan y Riociguat para la HAP.

Ambrisentan

Registro e Indicación

Ambrisentan cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos de 10 mg (F-22308/15)

Comprimidos recubiertos de 5 mg (F-21322/14)

Laboratorio

Volibris® de Glaxosmithkline

Posología

Ambrisentan se debe tomar por vía oral, se debe comenzar con una dosis de 5 mg una vez al día que se podrá aumentar a 10 mg diarios, dependiendo de la respuesta clínica y la tolerabilidad.

Bosentan

Registro e Indicación

Bosentan cuenta con registro en ISP e indicación para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con grado funcional III.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos de 125 mg (F-22147/15, F-21085/14, F-17155/13, F-17473/14)

Comprimidos recubiertos de 62,5 mg (F-22146/15, F-17154/13, F-21083/14)

Laboratorio

Babyx® de Laboratorio Recalcine

Tracleer® de Laboratorio Biotoscana

Usenta® de Laboratorio Tecnofarma

Posología

En pacientes adultos, el tratamiento con Bosentan se iniciará a dosis de 62,5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento). Cuando se utiliza en niños con HAP a partir de 1 año de edad, la dosis recomendada inicial y de mantenimiento es de 2 mg/kg por la mañana y por la noche.

Macitentan

Registro e Indicación

Etanercept cuenta con registro en ISP y está indicado para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Presentaciones

Comprimidos recubiertos de 10 mg (F-21715/15)

Laboratorio

Opsumit® de laboratorio Biotoscana

Posología

Macitentan se debe tomar por vía oral en una dosis de 10 mg una vez al día, con o sin alimentos.

Riociguat

Registro e Indicación

Riociguat está indicado en el tratamiento de pacientes adultos en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS con Hipertensión Arterial Tromboembólica Crónica inoperable o persistente/recurrente después de tratamiento quirúrgico. También está indicado para en el tratamiento de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en Clase Funcional (CF) II a III de la OMS.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos de 0,5 mg (F-20654/13)

Comprimidos recubiertos de 1,0 mg (F-20655/13)

Comprimidos recubiertos de 1,5 mg (F-20656/13)

Comprimidos recubiertos de 2,0 mg (F-20657/13)

Comprimidos recubiertos de 2,5 mg (F-20658/13)

Laboratorio

Adempas® de Bayer

Posología

Titulación: La dosis inicial recomendada es de 1 mg tres veces al día durante 2 semanas. Los comprimidos se deben tomar tres veces al día, cada 6 - 8 horas aproximadamente. La dosis se debe aumentar con incrementos de 0,5 mg tres veces al día cada 2 semanas hasta un máximo de 2,5 mg tres veces al día, si la presión arterial sistólica es ≥ 95 mm Hg y el paciente no muestra signos o síntomas de hipotensión.

Mantenimiento: Se debe mantener la dosis individual establecida, a menos que se produzcan signos y síntomas de hipotensión. La dosis diaria máxima total es 7,5 mg, es decir 2,5 mg tres veces al día.

8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

El análisis de criterios de ingreso no es pertinente para Ambrisentan y Bosentan, ya que estas tecnologías se encuentran incorporadas al Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo (Ley Ricarte Soto, N° 20.850). En efecto, la evaluación que se realiza en este informe para estos medicamentos tiene como objetivo analizar la potencial extensión de cobertura a otros grupos de pacientes.

Pertinencia de la indicación

En el caso de Macitentan cuenta con registro en el ISP y se encuentra indicado, en monoterapia y en combinación, para el tratamiento de largo plazo de la HAP en pacientes adultos clasificados como clase funcional II y III de la OMS. Por su parte, Riociguat también cuenta con registro del ISP y tiene indicación para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Grupo I y Grupo IV de la OMS.

De acuerdo a esto, Macitentan y Riociguat cumplen el criterio de pertinencia de la indicación.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado. El ISP no notifica alertas de seguridad para Macitentan y Riociguat.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

De acuerdo a esto, Macitentan y Riociguat cumplen el criterio de seguridad.

Con fecha 22 de noviembre, a través de Ordinario N°2062, el Instituto de Salud Pública emitió Informe Técnico N°41 sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Para Macitentan el costo por paciente en un año asciende a 87 millones de pesos, aproximadamente. Esto dado una posología de 10mg diarios por todo el año y un precio de 7.291.354 pesos por 30 comprimidos de 10 mg.

Para Riociguat se estimó que el costo de un año para un paciente ascendería a unos 22,1 millones de pesos. Esto dado un precio de \$1.700.223 (caja de 84 comprimidos) y una dosis diaria de 7,5 mg, por todo el año.

De acuerdo a esto, Macitentan y Riociguat cumplen con el criterio de umbral.

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Los tratamientos macitentan y riociguat cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo estimada al alza por este Ministerio. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de ambrisentan, bosentan, macitentan y riociguat en pacientes con HAP. En particular, para Ambrisentan y Bosentan se evaluó la efectividad para pacientes con HAP debido a Enfermedad Cardíaca Izquierda (Grupo 2), HAP asociada a Enfermedad Pulmonar (Grupo 3), HAP por Enfermedad Tromboembólica Crónica (Grupo 4) e HAP por múltiples mecanismos (Grupo 5). Mientras que para Macitentan y Riociguat no se restringió por el grupo de HAP.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de 22 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2008 a 2017, que evaluaron el tratamiento para la Hipertensión Arterial Pulmonar para los cuatro medicamentos en evaluación.

En el caso de Ambrisentan, en las seis revisiones sistemáticas encontradas (7–12), en ninguno de los estudios primarios considerados se pudo identificar pacientes que no fueran del Grupo 1 de la OMS¹. Por tanto, no se logra con la metodología utilizada en este tipo de resúmenes identificar evidencia de eficacia/efectividad de Ambrisentan en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 2 al 5. En definitiva, no se cuenta con datos de eficacia/efectividad para extender la cobertura de Ambrisentan a otro grupo de pacientes.

A continuación, se presenta la evidencia por separado para Bosentan, Macitentan y Riociguat.

¹ En la mayor parte de los estudios primarios el grupo de pacientes era del Grupo 1-OMS. En otros estudios no se señalaba el tipo de Hipertensión Arterial Pulmonar o su clasificación era anterior y no homologable a la que categorización OMS.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada para Bosentan

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	Se encontraron 6 revisiones sistemáticas que fueron publicadas entre los años 2010 y 2017 (8,12–16). Dos de ellas consideran estudios primarios cuyos pacientes padecen de Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (Grupo 4) (12,16) y cuatro de ellas consideran estudios primarios relacionados con hipertensión pulmonar asociada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Grupo 3) (8,13–15). Las revisiones sistemáticas que se focalizaron en Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (Grupo 4) (12,16) consideraron un Estudio Clínico Randomizado y 10 estudios observacionales. Por su parte, las revisiones sistemáticas que estudiaron hipertensión arterial pulmonar asociada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Grupo 3) (8,13–15) consideraron un estudio controlado aleatorizado y un estudio de caso-control.
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (Grupo 4) y pacientes con hipertensión pulmonar asociada enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (Grupo 3).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Bosentan como intervención de estudio (62,5 mg dos veces al día por 4 semanas como dosis inicial y 125 mg dos veces al día como dosis de mantención) y Placebo como control. Algunos estudios consideran tratamiento concomitante (anticoagulantes, prostanoides y otros).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: - Empeoramiento clínico - Test de marcha de 6 minutos - Hepatotoxicidad - Resistencia vascular pulmonar - Presión arterial pulmonar - Capacidad de ejercicio - Cambio en clase funcional - Hipoxemia - Índice cardiaco - NYHA
Financiamiento de los estudios	Uno de los estudios controlados aleatorizados contó con financiamiento de laboratorios productores de medicamento (Bosentan para hipertensión arterial pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica). Por su parte, el estudio aleatorizado para hipertensión arterial pulmonar asociada enfermedad pulmonar obstructiva crónica contó con financiamiento de una universidad suiza.

Tabla 2. Características de la evidencia encontrada para Macitentan

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 2)	Se encontraron cuatro revisiones sistemáticas que fueron publicadas entre los años 2014 y 2017 (8,12,17,18). Estas revisiones sistemáticas incluyen 1 estudio controlado aleatorizados fase 3 denominado SERAPHIN (19).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	El estudio SERAPHIN consideró pacientes mayores de 12 años con Hipertensión arterial pulmonar idiopática o hereditaria, relacionada con conectivopatía, cardiopatía congénita con shunt sistémico pulmonar reparado, HIV o por exposición a drogas o toxinas. Los pacientes debían tener Hipertensión arterial sintomática (clase funcional WHO II, III o IV)
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	El estudio utilizó como intervención Macitentan con dosis diarias de 3 mg y 10 mg. Como control se consideró placebo.
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: Mortalidad Test de marcha de 6 minutos Empeoramiento clínico Efectos adversos severos Cambios en clase funcional WHO Resistencia vascular pulmonar Presión arterial pulmonar
Financiamiento de los estudios	El estudio controlado aleatorizado cuenta con financiamiento de laboratorio que produce medicamento.

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada para Riociguat

Cuál es la evidencia.	Se encontraron seis revisiones sistemáticas que fueron publicadas entre los años 2014 y 2017 (17,20–24). Una de estas revisiones correspondió a una revisión Cochrane (21) ² . Estas revisiones sistemáticas incluyen 5 estudios controlados aleatorizados con un total de 966 participantes (LEPHT, DILATE-1, PATENT-PLUS, PATENT-1 y CHEST-1).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Dos estudios (LEPHT y DILATE-1) consideran pacientes adultos con Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda (Grupo 2 OMS) y que no utilizaran otros medicamentos para la Hipertensión Pulmonar. Dos estudios (PATENT-PLUS y PATENT-1) consideran pacientes con Hipertensión arterial pulmonar Grupo 1 OMS. Un estudio (CHEST-1) consideró pacientes con Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica (Grupo 4).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Bosentan como intervención de estudio (62,5 mg dos veces al día por 4 semanas como dosis inicial y 125 mg dos veces al día como dosis de mantención) y Placebo como control. Algunos estudios consideran tratamiento concomitante (anticoagulantes, prostanoideos y otros).
Qué tipo de desenlaces se midieron	Las distintas revisiones sistemáticas reportaron los siguientes desenlaces, entre otros: Empeoramiento clínico Test de marcha de 6 minutos Hepatotoxicidad Resistencia vascular pulmonar Presión arterial pulmonar Capacidad de ejercicio Cambio en clase funcional Hipoxemia Índice cardíaco NYHA
Financiamiento de los estudios	Los estudios cuentan con financiamiento de laboratorio productor de medicamento.

² Cabe consignar que las revisiones sistemáticas elaboradas en el contexto de la Colaboración Cochrane tienen altos estándares metodológicos y que su publicación está sujeto a un acucioso proceso de revisión del cumplimiento de dichos estándares y que, además, dicha revisión es una de las más recientes en cuanto al periodo de búsqueda de información. Por ende, se utilizará intensivamente la información provista en esta revisión Cochrane en este resumen de evidencia para determinar la efectividad del Riociguat en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar.

Resumen de resultados

Los desenlaces reportados, principalmente, corresponden a escalas que evalúan distintos aspectos de la evolución de la enfermedad en los pacientes. A continuación, se explican brevemente los principales desenlaces resumidos.

El test de marcha de 6 minutos: corresponde a un test submáximo que mide la capacidad funcional aeróbica, expresada en la distancia que un paciente puede caminar rápidamente durante 6 minutos, en una superficie plana, generalmente un pasillo. Evalúa la respuesta global e integrada de todos los sistemas involucrados durante la marcha (25).

El mejoramiento en la clase funcional OMS: corresponde a clasificación de la Hipertensión Pulmonar según la capacidad del paciente para realizar actividad física.

La resistencia vascular pulmonar y la resistencia pulmonar total: corresponde a medidas de la resistencia del flujo sanguíneo a través de la circulación pulmonar.

El cuestionario de calidad de vida SF-36: corresponde a una encuesta que evalúa aspectos de la calidad de vida en poblaciones adultas. El diseño del SF –36 incluye preguntas capaces de evaluar un espectro del estado de salud en un rango de estados desde “menos sanos” y “más sanos” de los encuestados.

El empeoramiento clínico es definido como una disminución de 15% en test de marcha de 6 minutos desde la situación basal, empeoramiento de síntomas y la necesidad de un tratamiento adicional para hipertensión arterial pulmonar (26). Por su parte, el índice cardíaco es calculado en base a indicadores hemodinámicos.

La escala de Borg consta de 12 niveles numéricos de disnea (entre 0 y 10 puntos) con descriptores verbales para cada uno de ellos y tiene como objetivo determinar capacidad de esfuerzo cardiopulmonar (27).

A continuación, se presentan en las Tablas 4 a 9 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de cada uno de los tratamientos sobre pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar no pertenecientes al Grupo 1, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE. Adicionalmente, se exponen de manera resumida los resultados de estudios no aleatorizados encontrados.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Bosentan

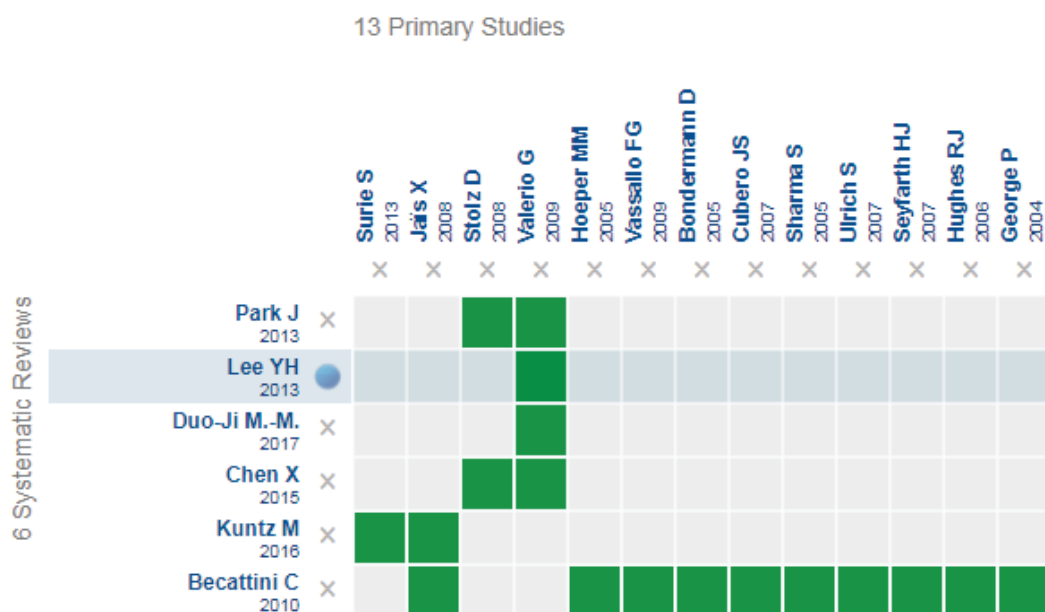
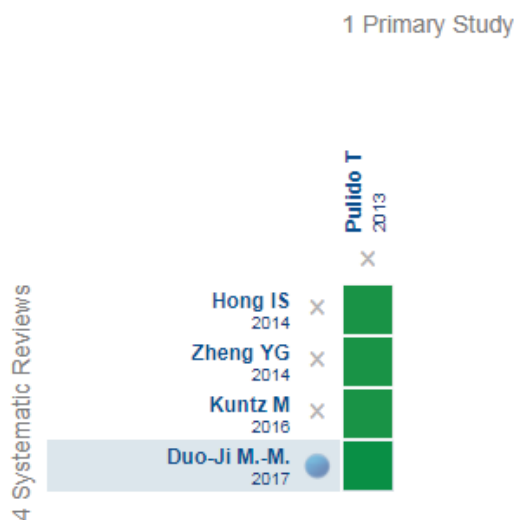


Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Macitentan



Bosentan

Tabla 4. Resumen de evidencia para Bosentan en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 3 (HAPEOC).

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Bosentan	Con Bosentan	Diferencia		
Test de marcha de 6 minutos (12 semanas)	Nº de participantes: 30 (1 ECA)			El cambio promedio en el test de marcha de 6 minutos es de 10 metros menos en el grupo con intervención que en el grupo con placebo (16 metros menos a 4 menos).	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de los metros recorridos en test de marcha de 6 minutos para pacientes del Grupo 3.
Resistencia Vascular Pulmonar (12 semanas)	Nº de participantes : 30 (1 ECA)			Después de 10 semanas, la RPV disminuye en el grupo con Bosentan y aumenta en el grupo placebo. La diferencia resulta estadísticamente significativa (p=0,006)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría resultar en una disminución de la RPV a las 12 semanas
Calidad de vida (12 semanas)	Nº de participantes : 30 (1 ECA)			El índice global físico del cuestionario SF-36 muestra deterioro en pacientes tratados con Bosentan en relación al grupo placebo (p=0,039)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría disminuir el componente físico de cuestionario sobre calidad de vida SF-36
Índice de Disnea Borg (12 semanas)	Nº de participantes : 30 (1 ECA)			El índice de Disnea Borg en la semana 12 no muestra un cambios significativos entre los grupos de tratamiento y placebo (p=0,932)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría hacer poca o ninguna diferencia en el índice de disnea Borg

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

El riesgo sin bosentan está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica; HAPEOC: Hipertensión Arterial Pulmonar Asociada a Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ; RPV: Resistencia Pulmonar Vascular.

a. Riesgo de sesgo debido a insuficiente información respecto a proceso de aleatorización.

b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

Adicionalmente, para el grupo 3 se encontró un estudio de caso-control que consideró la administración de Bosentan a 16 pacientes durante un período de 18 meses, mientras que 16 pacientes con características superpuestas se utilizaron como un grupo de control, registrándose al inicio y después de 18 meses indicadores como función pulmonar, hemodinámicos, test de

esfuerzo, calidad de vida, entre otros. Los autores encuentran un mejoramiento significativos de indicadores en el grupo tratado con Bosentan (28).

Tabla 5. Resumen de evidencia para Bosentan en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 4 (HAPTC)

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Bosentan	Con Bosentan	Diferencia		
Test de marcha de 6 minutos (16 semanas)	Nº de participantes:140 (1 ECA)			El cambio promedio en el test de marcha de 6 minutos es de 2,2 metros más en el grupo con intervención que en el grupo con placebo (22,5 metros menos a 26,8 más) (p=0.5449)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de los metros recorridos en test de marcha de 6 minutos para pacientes del Grupo 4.
Mejoramiento en clase funcional OMS (16 semanas)	Nº de participantes:140 (1 ECA)			El tratamiento con Bosentan tiene un efecto no significativo sobre la clase funcional de la OMS al compararse con placebo	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría hacer poca o ninguna diferencia respecto al mejoramiento de la clase funcional OMS.
Resistencia Vascular Pulmonar (16 semanas)	Nº de participantes : 140 (1 ECA)			Después de 16 semanas, la RPV disminuye en el grupo con Bosentan y aumenta en el grupo placebo. Este resultado es estadísticamente significativo p<0,0001	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría resultar en una disminución de la RPV a las 16 semanas
Empeoramiento clínico (16 semanas)	Nº de participantes :140 (1 ECA)			No existe un efecto significativo en el número de pacientes que presentan un empeoramiento clínico entre el grupo tratado con Bosentan y placebo.	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría hacer poca o ninguna diferencia en el empeoramiento clínico de pacientes
Calidad de vida (16 semanas)	Nº de participantes :140 (1 ECA)			No existe un efecto significativo en la transición entre niveles de calidad de vida utilizando el SF-36 entre el grupo tratado con Bosentan y placebo.	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría hacer poca o ninguna diferencia sobre la calidad de vida.

Índice Cardíaco (16 semanas)	Nº de participantes :140 (1 ECA)			La comparación de grupos de tratamiento muestra que pacientes tratados con Bosentan tienen un mejoramiento significativo en el índice cardíaco a la semana 16. (p=0.0007)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría resultar en un aumento del índice cardíaco a la semana 16
Resistencia Pulmonar Total (16 semanas)	Nº de participantes :140 (1 ECA)			La comparación de grupos de tratamiento muestra que pacientes tratados con Bosentan tienen un mejoramiento significativo la resistencia pulmonar a la semana 16. (p=0.0007).	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría resultar en un aumento de la resistencia pulmonar a la semana 16.
Índice de Disnea Borg (16 semanas)	Nº de participantes :140 (1 ECA)			El índice de Disnea Borg en la semana 16 mejora en el grupo con Bosentan (-0,4; 95% IC: -0,8 a 0) mientras empeora en el grupo con placebo (+0,2; 95% IC: -0,3 a 0,6). La diferencia entre grupos resulta significativa (p=0,0386)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Bosentan podría resultar en un mejoramiento del índice de disnea Borg.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

El riesgo sin Bosentan está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos.

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica; HAPTC: Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica; RPV: Resistencia Pulmonar Vascular.

a. Riesgo de sesgo debido a insuficiente información respecto a proceso de aleatorización.

b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

c. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

Finalmente, cabe mencionar que la revisión de Becattini et al (2010) (16) incluye estudios primarios que corresponden en su mayoría a series de casos, estudios multicéntricos abiertos, con un bajo número de pacientes, series y reportes de casos, los cuales, dado su pequeño tamaño de muestra no son significativos (29–37).

Macitentan

Tabla 6. Resumen de evidencia para Macitentan en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo I)

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Macitentan	Con Macitentan	Diferencia		
Mortalidad	HR = 0,64 Nº de participantes: 492 (1 ECA)	76 pacientes por cada 1.000 tratados	49 pacientes por cada 1.000 tratados	27 muertes menos por 1.000 tratados (desde 30 más a 53 menos)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Macitentan podría hacer poca o ninguna diferencia respecto al número de muertos en pacientes con HAP
Test de marcha de 6 minutos (6 meses)	Nº de participantes: 491 (1 ECA)	9,4 metros menos entre los 6 meses y el inicio del tratamiento	12,5 metros más entre los 6 meses y el inicio del tratamiento	22,8 metros más (desde 4 a 42 metros más)	⊕⊕⊕○ MODERADA a	El uso de Macitentan probablemente aumenta levemente el número de metros recorridos en test de marcha de 6 minutos
Resistencia Vascular Pulmonar* (6 meses)	Nº de participantes : 97 (1 ECA)	115,8 dyn-sec/cm5 más entre los 6 meses y el periodo basal	71,3 dyn-sec/cm5 menos entre los 6 meses y el periodo basal	61,5 dyn-sec/cm5 menos (51,0 más a 74,3 más)	⊕⊕⊕○ MODERADA a	La utilización de Macitentan probablemente reduce la resistencia vascular pulmonar.
Mejoramiento en clase funcional OMS (6 meses)	HR 1,64 (1,13 a 2,36) Nº de participantes : 492 (1 ECA)	132 pacientes por cada 1.000 tratados	207 pacientes por cada 1.000 tratados	75 pacientes más (16 más a 152 más)	⊕⊕○○ BAJA a,b	El uso de Macitentan podría aumentar el número de pacientes que presenta mejora funcional
Empeoramiento clínico (6 meses)	HR 0,55 (0,39 a 0,76) Nº de participantes : 492 (1 ECA)	372 pacientes por cada 1.000 tratados	226 pacientes por cada 1.000 tratados	146 pacientes menos por 1.000 tratados (74 menos a 206 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADA a	El uso de Macitentan probablemente reduce el número de pacientes que evidencia un empeoramiento clínico de la hipertensión arterial pulmonar

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

El riesgo sin macitentan está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos

* Ratio de media geométrica entre mes 6 y periodo basal.

CI: Intervalo de confianza; HR: Hazard Ratio; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica; RPV: Resistencia Pulmonar Vascular.

a. Se sospecha de riesgo de sesgo por poco detalle de diseño de ensayo. Esto resulta relevante dado que compañía que financia estudio estuvo a cargo del diseño y análisis estadístico.

b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

Por último, cabe consignar que Mi-Ma Duo- Ji et al.(2016) (8), realizaron una revisión sistemática de la literatura y luego un metaanálisis y un network-metaanálisis para comparar la efectividad de los fármacos que se indican en la hipertensión pulmonar contra placebo. Incluyeron 10 ensayos clínicos aleatorizados, que incluían bosentan, ambrisentan, macitentan, sitaxsentan y placebo. En el metaanálisis los autores reportan que todos los tratamientos mejoran significativamente en promedio la prueba de la distancia caminada en seis minutos en relación al placebo (diferencia ponderada: bosentan :52,67, 95% IC:44,98-60,35, $p < 0,001$; ambrisentan 42,31, 95% IC: 36,20-48,41, $p < 0,001$; macitentan: 19,45, 95% IC: 7,68-31,22, $p = 0,001$; sitaxsentan:26,07, 95%IC:14,78-37,36, $p < 0,001$). Dos terapias se asociaron con un menor riesgo de empeoramiento clínico en comparación con placebo (bosentan: OR 0,35, 95% IC:0,16-0,75, $p = 0,008$; ambrisentan: OR 0,30 95% IC: 0,14-0,63, valor $p = 0,002$), sin embargo, ambrisentan fue la única terapia con una reducción significativa del riesgo de interrupción por todas las causas en comparación a placebo (OR: 0,48, 95% IC: 0,25-0,91, $p = 0,025$). Por otra parte, para el network metaanálisis los autores reportaron que todos los tratamientos mejoraron la prueba de la distancia caminada en seis minutos en comparación con el placebo, pero los pacientes con macitentan y sitaxesentan tuvieron un promedio más bajo en la prueba de caminata de seis minutos en comparación a bosentan, presentando una diferencia ponderada de media de : macitentan:-31,18, 95%IC: -60,34- -1,80; sitaxsentan: -23,33 95% IC:-44,92 - -1,88), además bosentan y sitaxsentan presentaron una asociación significativa con la disminución del riesgo de empeoramiento clínico en comparación con placebo (bosentan OR:0,22 95%IC 0,04-0,57, sitaxsentan OR: 0,19 95% IC 0,03-0,64). Los autores concluyen que ambrisentan podría considerarse como el fármaco más recomendado (8).

Riociguat

Tabla 7. Resumen de evidencia para Riociguat en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1)

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Riociguat (placebo)	Con Riociguat	Diferencia		
Test de marcha de 6 minutos (12 semanas)	Nº de participantes: 398 (2 ECAs)			El cambio promedio en el test de marcha de 6 minutos es de 12 metros más en el grupo con intervención que en el grupo con placebo (45 metros menos a 69 más)	⊕○○○ MUY BAJA a,b,c,d	Es incierto si Riociguat aumenta o reduce el número de metros en el test de marcha de 6 minutos debido a que la certeza de la evidencia es muy baja.
Mortalidad	OR = 0,29 (0,05 a 1,91) Nº de participantes : 398 (2 ECAs)	23 por 1.000	7 por 1.000 (1 a 43)		⊕⊕○○ BAJA a,b	Riociguat podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de la mortalidad en el grupo 1 HAP
Mejoramiento en clase funcional OMS (12 semanas)	OR = 1,53 (0,87a 2,71) Nº de participantes : 397 (1 ECA)	164 por 1.000	235 por 1.000 (128 a 315)		⊕⊕○○ BAJA a,b	Riociguat podría hacer poca o ninguna diferencia respecto a la funcionalidad de pacientes en el grupo 1 HAP

CI: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

Baja de calidad por medición indirecta.

Baja de calidad por imprecisión en medición de desenlaces.

Baja de calidad por heterogeneidad.

Notar que en desenlaces agregados (pooled) se incluyen datos de ensayos con medicamentos contra indicados (PDE5is).

Fuente: Adaptado desde Wardle et al. 2016 (21).

Tabla 8. Resumen de evidencia para Riociguat en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 2 Hipertensión Arterial Pulmonar debido a Cardiopatía Izquierda)

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Riociguat (placebo)	Con Riociguat	Diferencia		
Mortalidad	OR = 4,57 (0,42 a 50,06) Nº de participantes : 240 (1 ECA)	0 por 1.000	0 por 1.000 (0 a 0)		⊕⊕○○ BAJA b	Riociguat podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de la mortalidad en el grupo 2 Cardiopatía Izquierda
Mejoramiento en clase funcional OMS	OR = 0,84 (0,41 a 1,73) Nº de participantes : 201 (1 ECA)	217 por 1.000	189 por 1.000 (102 a 325)		⊕⊕○○ BAJA a,b	Riociguat podría hacer poca o ninguna diferencia respecto a la funcionalidad de pacientes en el grupo 2 Cardiopatía Izquierda

CI: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

Baja de calidad por medición indirecta.

Baja de calidad por imprecisión en medición de desenlaces.

Fuente: Adaptado desde Wardle et al. 2016 (21).

Tabla 9. Resumen de evidencia para Riociguat en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 4 Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica)

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Riociguat (placebo)	Con Riociguat	Diferencia		
Test de marcha de 6 minutos (16 semanas)	Nº de participantes: 261 (1 ECA)			El cambio promedio en el test de marcha de 6 minutos es de 45 metros más en el grupo con intervención que en el grupo con placebo (24 metros más a 66 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	Riociguat aumenta levemente el número de metros en test de marcha de 6 minutos en pacientes del Grupo 4
Mortalidad	OR = 0,30 (0,05 a 1,96) Nº de participantes : 261 (1 ECA)	34 por 1.000	10 por 1.000 (2 a 65)		⊕⊕○○ BAJA b	Riociguat podría hacer poca o ninguna diferencia respecto de la mortalidad en el grupo 4 HAPTC
Mejoramiento en clase funcional OMS (16 semanas)	OR = 2,8 (1,43 a 5,46) Nº de participantes : 260 (1 ECA)	149 por 1.000	330 por 1.000 (201 a 490)		⊕⊕⊕○ MODERADA a	Riociguat probablemente mejora la funcionalidad medida con la escala de la OMS.

CI: Intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica; HAPTC: Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica

Baja de calidad por medición indirecta.

Baja de calidad por imprecisión en medición de desenlaces.

Fuente: Adaptado desde Wardle et al. 2016 (21).

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área y reportados en revisiones sistemáticas encontradas. En particular, para el caso de Riociguat se utilizó la información de tabla reportada por revisión sistemática Cochrane de Wardle et al 2016 (21).

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se evaluaron económicamente los tratamientos Macitentan y Riociguat. Lo anterior, debido a que no se encontró en la sección anterior evidencia de eficacia/efectividad para extensión de cobertura a otros grupos de pacientes en Ambrisentan. Por su parte, la evidencia encontrada de eficacia/efectividad para Bosentan fue calificada como de baja calidad y no mostraba efectos significativos para la extensión de cobertura a otros grupos de pacientes con HAP.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada

Se encontraron 13 publicaciones de evaluaciones económicas, 6 para Macitentan y 7 para Riociguat.

En el caso de Macitentan, la mayoría de las evaluaciones económicas se encontraban contenida en informes de evaluación de tecnologías sanitarias. Respecto al tipo de evaluaciones que se encontró predominaron los estudios de costo-minimización (n=4) y dos estudios de costo-utilidad. El tipo de pacientes que consideraron estas evaluaciones económicas en la mayor cantidad de casos se trató de personas diagnosticadas con HAP en la clase funcional II y III de la OMS. Por su parte, se contempló como comparadores a cuidados de soporte, Bosentan y Ambisentan. Se señala como una limitación de los estudios y que le resta validez a los resultados de efectividad que estos se derivan de comparaciones indirectas de distintos medicamentos considerados, ya que no existen ensayos que hayan considerado pacientes tratados con distintos medicamentos. En relación a los outcomes, los dos estudios de costo utilidad consideraron QALYS.

En general, los estudios de costo minimización concluyen que se requiere sustantivos recortes en los precios para hacer competitivo a Macitentan con sus alternativas terapéuticas (38–40), recomendándose para lograr lo anterior su inclusión en esquemas de acceso a pacientes (ver Tabla 8). En estudio de costo utilidad de Canadá se señala que se necesita también un importante recorte de precios para hacer costo efectivo a Macitentan en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar con Clase Funcional II y III, y que este medicamento no sería costo efectivo en la mayor parte de escenarios de precios en la Clase Funcional IV (41). Por último, el PBAC australiano rechaza la afirmación de que Macitentan tendría un mejor perfil de seguridad que sus comparadores por falta de evidencia, y que su inclusión en el listado de medicamentos pasa sólo por una reducción de precios.

Para Riociguat también la mayor parte de evaluaciones económicas se encontraba contenida en informes de evaluación de tecnologías sanitarias (42–48). Respecto al tipo de evaluaciones que se encontró predominaron los estudios de costo-minimización (n=3) seguidos por los estudios de costo-utilidad (n=2) y costo-efectividad (n=2).

El tipo de pacientes que consideraron estas evaluaciones económicas en la mayor cantidad de casos se trató de personas diagnosticadas con Hipertensión Arterial Pulmonar Crónico Inoperable o Recurrente y/o clasificados en la clase funcional II y III de la OMS. Por su parte, se contempló como comparadores a placebo, práctica habitual (Bosentán + Sildenafil), Bosentan, Ambrisentan y Macitentan (Tabla 10).

También los resultados de efectividad se derivan de comparaciones indirectas. En relación a los outcomes, los estudios de costo utilidad consideraron QALYS y los estudios de costo efectividad años de vida ganados y mejoramiento de clase funcional/metros recorridos en test de marcha de 6 minutos.

En general, se puede afirmar que las evaluaciones económicas analizadas para Riociguat no informaban o eran escuetas en detalles sobre parámetros relevantes del diseño del estudio. Por lo que no se puede ser conclusivo acerca de si las evaluaciones económicas son relativamente similares al caso de referencia nacional (49), existiendo incertidumbre respecto a su transferibilidad al contexto nacional. No obstante, cuando se utilizaban modelos estos correspondían a Markov y se asumía la perspectiva del sistema de salud o del pagador público. En relación a las evaluaciones económicas contenidas en los informes de evaluación de tecnologías sanitarias (43–45,47), los resultados no son favorables en términos de costo efectividad para Riociguat comparado con Bosentan, Macitentan y Ambrisentan. Sin embargo, se cuestiona los datos de efectividad debido a que provienen de comparaciones indirectas. Adicionalmente, se recomiendan recortes de precios para que Riociguat resulte atractivo en relación a sus comparadores.

Por otro lado, las evaluaciones económicas que no provienen de agencias de ETESA (42,46,48), publicadas como resúmenes, son favorables en términos de costo efectividad a Riociguat para los contextos en que se evalúa. Sin embargo, no se pudo acceder a detalles metodológicos que permitan mayor certidumbre acerca de los supuestos utilizados y la calidad de estos estudios, utilizando también comparaciones indirectas en el ámbito de la efectividad.

Tabla 10. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Macitentan

Autor. (año)	País, moneda , año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Moiseeva, 2017 (50)	Rusia, rublos, 2016	Hipertensión Arterial Pulmonar – Clase Funcional II a III	Bosentan	Sociedad	NR	Ahorro de 11.000 y 16.000 rublos por paciente CF-II y III, respectivamen t.	Macitentan domina, resulta más efectivo y menos costoso que Bosentan	NR	NR	NR	Macitentan resulta más efectivo y menos costoso que Bosentan en la población considerada.
Tran et al, 2015 (41)	Canada	Hipertensión arterial pulmonar	Cuidados de soporte	Sistema de salud	Vida del paciente	NR		EL ICUR de macitentan versus cuidados de soporte es creciente respecto a la severidad de la enfermedad	Sin financiamiento privado	\$ 50.000	Se necesita de una reducción de 75% del costo de Macitentan para hacerlo costo efectivo en la clase funcional II y III. Incluso con una reducción de 90% del precio, en la clase IV Macitentan no resulta costo efectivo.
Hospital Reina Sofía, 2015 (39)	España, Euros	Hipertensión arterial pulmonar	Ambrisentan y Bosentan	Sistema de Salud	NR	Al igual que Ambrisentan, Macitentan presenta un costo anual de tratamiento de 24.747 euros	No se realiza el coste eficacia incremental porque las comparacion es indirectas no señalan ninguna diferencia en las variables de eficacia comparadas.		Sin financiamiento privado.		El medicamento más barato es Bosentan, esto debido a reciente vencimiento de patente, lo que da lugar a su presentación como genérico.

Scottish Medicines Consortium (38)	Escocia, Libras	Hipertensión arterial pulmonar	Ambrisentan y Bosentan	Sistema de Salud	2 a 3 años	Macitentan tiene un costo año de £61,008, Bosentan £48.679 y Ambrisentan £ 49.115	No reportado por ser costo minimización		Sin financiamiento privado.	20.000 a 30.000 libras	Bosentan es la alternativa más barata. Solo la existencia de un Esquema de acceso de pacientes propuesto por laboratorio permite que la recomendación de cobertura sea positiva
PBS, 2014 (51)	Australia	Hipertensión arterial pulmonar	Bosentan	Sistema de Salud							PBAC señala que no hay evidencia para afirmar que desde un punto de vista de la efectividad y seguridad hay superioridad de Macitentan. Solo se recomienda listar Macitentan bajo arreglos especiales de precios.
AWTTC, 2015 (40)	Gales	Hipertensión Arterial Pulmonar – Clase Funcional II a III	Ambrisentan y Bosentan	Sistema de Salud	3 años						Se indica en informe que solamente con el descuento de precios que implica su ingreso al Esquema de Acceso de Pacientes, Macitentan se vuelve costo ahorrrativo respecto a Ambrisentan y Bosentan.

CF: Clase funcional; ECA: Estudio Clínico Aleatorizado; NA: No aplica; NR: No reportado. Tto: Tratamiento.

Tabla 11. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para Riociguat

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiv a	Horiz onte temp oral	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamie nto	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
CADTH - 2015 (43)	Canadá, Dólares canadienses, 2013	HTA Tromboembóli ca Pulmonar Inoperable (Grupo 4) o persistente después de cirugía > 18 años – Clase funcional II y III OMS	Placebo Bosentan	Pagador público	Vida del pacie nte		350.519 por QALY para comparación riociguat versus placebo.	En análisis de sensibilidad univariado provisto por fabricante existe un 0% de probabilidad de que ICER caiga bajo umbral de 50.000 por QALY	NR	50.000 QALY	Riociguat es dominado por Bosentan (générico). Riociguat resulta menos costoso pero menos efectivo que Bosentan (marca). Sin embargo, existe fuerte incertidumbre en el ICER debido a que se deriva de evidencia indirecta.
Scottish Medicine Consortium (44)	Escocia, libras, 2015	Hipertensión arterial pulmonar clase funcional WHO II y III	Bosentan, Ambrisentan y Macitentan	Sistema de salud	2 años	NR			Sin financiamien to privado		Riociguat se hace costo efectivo solo en el caso de que se materialice Esquema de Acceso de Pacientes que implica un fuerte descuento por parte de fabricante

AWTTC, 2015 (45)	Gales, libras, 2015	Hipertensión arterial pulmonar clase funcional WHO II y III	Bosentan, Ambrisentan y Macitentan	Sistema de Salud	2 años	Costo de iniciación, titulación y mantención	. No reportado por ser costo minimización		Sin financiamiento privado.		Autores de informe (Agencia ETESA de Gales) critican análisis de costo minimización provisto por fabricante debido a que consideran que existe alta incertidumbre en outcomes al no haber datos de comparaciones directas entre medicamentos.
Hospital Reina Sofia, 2015 (47)	España, Euros, 2015	Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1) e Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica (Grupo 4)	Bosentan, Ambrisentan y Macitentan	Sistema de Salud	2 años	Costo de iniciación, titulación y mantención	No reportado por ser costo minimización		Sin financiamiento privado.		En términos de costos, Riociguat es la alternativa de mayor costo.
Avxenteva et al, 2014 (42)	Rusia, rublos	Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica residual/recurrente o inoperable	Tratamiento estándar (Bosentan + Sildenafil)	Sistema de Salud		Costo incremental entre riociguat y tratamiento estándar de 1 año de tratamiento por pacientes de 60.046		En 47% de los escenarios de sensibilidad, la diferencia entre riociguat y tratamiento estándar fueron mayores que en el caso base.			Riociguat tendría mayores outcomes en cuanto a eficacia y un menor costo.

Kadambi, 2014 (46)	Estados Unidos, dólares	Hipertensión Arterial Pulmonar Tromboembólica Crónica	Bosentan	Pagador	Vida del paciente			Análisis de sensibilidad muestra que los principales conductores son el costo relativo de fármacos, efecto de tratamiento en clase funcional y tasas de discontinuación de tratamiento			Riociguat domina a Bosentan desde el año 2, es más efectivo y menos costoso
Erdal, 2015 (48)	Turquía, dólares, 2014	Hipertensión pulmonar crónica tromboembólica residual/recurrente o inoperable	Bosentan, Ambrisentan, Sildenafil, Iloprost	Pagador público	Vida del paciente			El modelo es sensible solo a los cambios en la edad de inicio de la enfermedad, pero no afectando los resultados finales.		3-veces PIB per capita – 32,346 USD	Riociguat resulta costo efectivo para tratar hipertensión pulmonar crónica tromboembólica en comparación con bosentan, ambrisentan, sildenafil y placebo con un ICER bajo el umbral de 3 PIB per cápita para Turquía. Además, Riociguat domina a iloprost con menores costos y una mayor efectividad.

CF: Clase funcional; ECA: Estudio Clínico Aleatorizado; NA: No aplica; NR: No reportado. Tto: Tratamiento.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Macitentan

En Canadá, el CADTH recomienda el uso de Macitentan para el tratamiento de largo plazo de Hipertensión Arterial Pulmonar para reducir morbilidad de pacientes en Clase Funcional II O III con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 1. Se encuentra contraindicado en pacientes con inadecuada respuesta a sildenafil o tadalafil. Además, se requiere una reducción del precio para que el costo de tratamiento con Macitentan no supere a Bosentan.

En Australia, el PBAC recomienda dar cobertura a Macitentan bajo arreglos especiales.

En Escocia, se recomienda su inclusión con uso restringido y en el marco de acuerdos de riesgo compartido (esquemas de acceso a pacientes) para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar con clase funcional OMS II o III. En Gales, se encuentra recomendado para el tratamiento de pacientes adultos con clase funcional II a III de la OMS con hipertensión pulmonar, también en el marco de esquemas de acceso de pacientes.

No se encuentra evidencia que Macitentan se encuentre incorporado en la cobertura pública de Argentina, México, Colombia, Brasil y Uruguay.

Riociguat

En Canadá, el CADTH recomienda el uso de Riociguat para el tratamiento de Hipertensión Arterial Pulmonar en combinación con antagonista de receptor de endotelina en adultos mayores de 18 años con clase funcional II o III, para pacientes con inadecuado control en primera línea de tratamiento y que el costo de riociguat no exceda el costo de otros medicamentos de segunda línea.

En Australia, el PBAC recomienda dar cobertura a riociguat bajo arreglos especiales (Programa de Drogas Altamente Especializadas) para el tratamiento de pacientes con inoperable hipertensión arterial pulmonar crónica tromboembólica o persistente luego de endarterectomía.

En Escocia, se recomienda su inclusión con uso restringido y en el marco de acuerdos de riesgo compartido (esquemas de acceso) para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar con clase funcional OMS II o III. En Gales, se encuentra recomendado para el tratamiento de pacientes adultos con clase funcional II a III de la OMS con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable; persistente o recurrente después cirugía para mejorar la capacidad de ejercicio, también en el marco de esquemas de acceso de pacientes.

Riociguat no se encuentra incorporado el Programa Médico Obligatorio de Argentina, al igual que no cuenta con cobertura pública en México, Brasil y Uruguay (52). Tampoco se encuentra evidencia de su cobertura en Colombia.

Acuerdos de riesgo compartido

Macitentan

Se encuentra evidencia de acuerdos de riesgo compartido en Canadá, Escocia, Gales y Australia. En Escocia y Gales se encuentra disponible en el Esquema de Acceso a Pacientes. Por su parte, en Australia y Canadá se señala que se encuentra bajo cobertura especial requiriendo un importante descuento del precio.

Se recomienda, explorar acuerdos de riesgo compartido.

Riociguat

Se encuentra evidencia de acuerdos de riesgo compartido en Escocia e Italia. En Escocia se encuentra disponible en el Esquema de Acceso a Pacientes, específicamente de un esquema destinado a medicamentos para el periodo de fin de la vida o condiciones muy raras³. Por su parte, en Italia Riociguat se encuentra dentro del Programa de Gestión de Entrada de Medicamentos (Management Entry Agreement) desde agosto de 2011. Este programa tiene como fin asegurar el acceso al mercado de medicamentos nuevos y tiene como fin primordial posibilitar la evaluación de outcomes clínicos en la práctica real (53).

En el contexto de la LRS se obtuvo recibió propuesta desde laboratorio, el cual consideraba que periodo de titulación de 8 semanas que es financiado por proveedor, para el primer año del potencial ingreso de patología a LRS.

Dado lo anterior, se recomienda explorar acuerdos de riesgo compartido, en particular similar a la de la propuesta expuesta en el párrafo anterior y, también de descuento de precio.

Precio Máximo Industrial

Los precios de referencia internacional considerados para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar de Macitentan sólo se encontró en Brasil, el cual a diciembre del año 2016 fue de \$56.572 por cada comprimido de 10mg. De igual forma, sólo se obtuvo el precio Riociguat en Brasil, el cual a diciembre del año 2016 fue de \$24.395 por comprimido (1.024.619 pesos caja de 42 comprimidos⁴).

³ https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1001_14_riociguat_Adempas

⁴ Mismo precio para comprimidos de 0,5 mg, 1,0 mg, 1,5 mg, 2,0 mg y 2,5 mg.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público para Macitentan fue de \$59.000 por un comprimido de 10 mg (precio mínimo 2017). No se encontró un precio en ninguna licitación en los últimos 3 años para Riociguat.

Considerando la oferta realizada por el laboratorio al Ministerio de Salud, el Precio Máximo Industrial por cada comprimido de Macitentan fue de \$ 45.920 y de \$21.813 por cada comprimido de Riociguat.

Impacto Presupuestario

Macitentan

Para la estimación del impacto presupuestario de Macitentan, dado que la Hipertensión Arterial Pulmonar es un problema de salud actualmente cubierto por Ley Ricarte Soto, se considera para el cálculo de la población que utilizaría este medicamento los pacientes nuevos del Grupo 1 de Hipertensión Arterial Pulmonar. Es decir, los casos incidentes utilizarían Macitentan y los pacientes ya cubiertos continuarían con sus respectivos tratamientos. Se considera una incidencia de 2 casos por 1.000.000 de habitantes, cifra basada en la evidencia internacional y que está utilizando actualmente DIPRES para la proyección financiera del Fondo de Ley Ricarte Soto. Para el año 2018 se estiman 23 pacientes incidentes que utilizarían Macitentan.⁵

El precio se obtuvo de oferta recibida desde laboratorio, dicho precio es de \$1.377.600 (neto) por 30 comprimidos de 10mg.

En tabla 12, se presenta el costo que tendría para los casos incidentes de Hipertensión Arterial Grupo 1 el uso de Macitentan, comparando con el costo proyectado para casos incidentes considerando medicamentos actualmente cubiertos para este problema de salud en el contexto de Ley Ricarte Soto.

Tabla 12. Impacto presupuestario para Macitentan y tratamientos actuales para casos incidentes. 2018-2022.

	2018	2019	2020	2021	2022
Macitentan	469.621	801.896	1.114.618	1.409.939	1.689.821
Tratamientos actuales	193.629	390.794	576.652	751.929	917.807

Miles de pesos corrientes

⁵ Para los años siguientes se supone una probabilidad de permanencia de estos pacientes con este tipo de tratamiento.

Luego, con el fin de lograr una mejor amplitud de la observación se entrega el costo anual por paciente de los distintos tratamientos que son considerados para combatir Hipertensión Arterial Pulmonar (Grupo 1), desde el menos costoso al más costoso:

Tabla 13. Precio y Costo anual por paciente de medicamentos para el Grupo 1 de Hipertensión Arterial Pulmonar

Tratamiento	Precio*	Costo anual Pacientes
Iloprost ⁶	\$349.753	8.510.656
Ambrisentan ⁷	\$769.817	9.366.107
Bosentan ⁸	\$1.009.596	12.283.418
Macitentan ⁹	\$1.655.737	20.749.150

* Precio considerando IVA e intermediación.

Riociguat

La prevalencia de personas que necesitaría de Riociguat, por ende, que sufren de hipertensión pulmonar crónica tromboembólica no operable o con hipertensión pulmonar crónica tromboembólica residual post operación es de 2 por 1.000.000 de personas de acuerdo a estudio en Estados Unidos que a su vez usa registros de España para llegar a este resultado (54). Por otro lado, en base a estudio español que a su vez basa sus resultados en registros de Inglaterra se estima una incidencia de 0,6 casos por 1.000.000 de hbtes¹⁰ de pacientes que empezarían cada año a usar Riociguat. Estas cifras se aplican a población adulta en Chile de proyecciones del INE, con lo cual en el primer año 29 pacientes requeriría Riociguat.

El precio se obtuvo de oferta recibida desde laboratorio, el cual consideraba que periodo de titulación de 8 semanas que es financiado por proveedor, para el primer año del potencial ingreso de patología a LRS. El precio por 84 comprimidos es de \$ 1.832.320.

Los porcentajes de pacientes que reciben distintos tipos de dosis se obtienen de estudio de Hospital Reina Sofía en España, que a su vez se basan en ensayos clínicos para Riociguat (47).

⁶ 30 ampollas 10 mg.

⁷ Caja 30 comprimidos 5 mg.

⁸ Caja 60 comprimidos 125 mg y 62,5 mg.

⁹ Caja 30 comprimidos 10 mg.

¹⁰ <http://secardiologia.es/images/publicaciones/documentos-consenso/pas-hipertension-pulmonar-interactivo.pdf>

Tabla 14. Impacto presupuestario para Riociguat.

	2018	2019	2020	2021	2022
Riociguat	725.947	1.157.344	1.411.655	1.777.117	2.063.394.

Miles de pesos corrientes

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

- Nombre Patología: Hipertensión arterial pulmonar
- Garantía: Macitentan, Riociguat
- Especialidades requeridas: Cardiología y Broncopulmonar
- Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería
- Red de atención Potencial (Tablas 15 y 16)

Tabla 15. Red de atención Potencial Pública

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento Público
ANTOFAGASTA	Hospital Leonardo Guzmán
VALPARAÍSO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren
VIÑA DE MAR QUILLOTA	Hospital Gustavo Fricke
METROPOLITANO NORTE	Hospital Roberto del Río
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Félix Bulnes
METROPOLITANO ORIENTE	Instituto nacional Del Tórax
METROPOLITANO SUR	Hospital Exequiel González C
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital San Borja A
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Sótero del río
O'HIGGINS	Hospital .Rancagua
MAULE	Hospital Talca
MAULE	Hospital Linares
ÑUBLE	Hospital Herminda Martin
CONCEPCIÓN	Hospital Guillermo Grant Benavente
TALCAHUANO	Hospital las Higueras
ARAUCANÍA SUR	Hospital de Temuco
VALDIVIA	Hospital de Valdivia
OSORNO	Hospital de Osorno
AYSÉN	Hospital de Coyhaique
MAGALLANES	Hospital Lautaro Navarro

Tabla 16. Red de atención Potencial privada

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Hospital Clínico UC
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI RM	Hospital Clínico Univ. Chile
SEREMI RM	Hospital de Melipilla
FFAA	Hospital Dipreca
FFAA	Hospital Militar
FFAA	Hospital Almirante Neff

Conclusión:

Se recomienda la implementación, manteniendo la Red Actual, sin embargo, con la observación de que la oferta de red es escasa en la zona norte, sólo se encuentra Antofagasta.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones Éticas

Se describe la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones bosentan, macitentan y riociguat. Respecto de bosentan, uno de los estudios controlados aleatorizados (Bosentán para hipertensión arterial pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica) incluidos en las revisiones sistemáticas analizadas en este informe contó con financiamiento de laboratorios productores del medicamento. En relación a Macitentan, el estudio controlado aleatorizado cuenta con financiamiento de laboratorio que produce medicamento. En relación a Riociguat, los estudios incluidos en las revisiones sistemáticas analizadas, cuentan con financiamiento del laboratorio productor del medicamento.

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de Macitentan contenida en este informe, 3 estudios reportan no tener financiamiento privado y 1 estudio no reporta presencia o ausencia de conflicto de interés. Respecto de Riociguat, tres estudios reportan no tener financiamiento privado y 1 estudio no reporta presencia o ausencia de conflicto de interés.

Repercusiones Sociales

Dado que los pacientes con HAP tratados con algunos de los medicamentos evaluados podrían tener beneficios en el número de metros recorridos en test de marcha de 6 minutos mejorando su funcionalidad y reduciendo el número de pacientes con empeoramiento clínico. esto tendría impacto en el desarrollo de los pacientes en las distintas etapas de la vida. Si bien la presencia de la enfermedad en niños y adolescentes es menor, los beneficios citados podrían facilitar su continuidad en el sistema escolar. En la edad adulta, por otro lado, podría permitir la inserción en el mercado laboral y una mayor empleabilidad.

Por otra parte, debido a que podría aumentar la autonomía de algunos pacientes, el apoyo requerido por familiares u otras redes de apoyo podría disminuirse, lo que tendría un impacto en su entorno social.

En ese contexto, dado que la evidencia científica muestra que existen algunos subgrupos de la enfermedad donde la eficacia de algunos medicamentos sería mayor, dichos pacientes podrían ver estos beneficios sociales en mayor magnitud.

Repercusiones Jurídicas

Respecto del análisis de los dos medicamentos nuevos cuya incorporación se evalúa, corresponde señalar:

1. Macitentan:

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Macitentan, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

En este mismo orden de ideas, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, no se visualizan, por ahora, otras consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850.

Ahora en cuanto al proceso de eventual adquisición por parte de CENABAST, es dable señalar que, tal y como se señala en esta evaluación, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición.

2. Riociguat

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Riociguat, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica recibida por el proveedor, corresponde indicar que ésta se ajusta a lo dispuesto en el inciso tercero del ya citado artículo 17 del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850. Asimismo, dicha oferta contempla mecanismo de riesgo compartido, lo que se condice con lo sugerido en esta evaluación.

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Ahora en cuanto al proceso de eventual adquisición por parte de CENABAST, cabe indicar que, tal y como se señalara precedentemente, se sugiere la incorporación de mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor.

En este mismo orden de ideas, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones, no se visualizan, por ahora, otras consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto, en caso que éste sea incorporado al sistema de protección financiera de la ley N°20.850.

En consecuencia, conforme a lo expuesto, el análisis jurídico permite concluir que la evaluación se ha ajustado a derecho.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Los tratamientos Ambisentan y Bosentan no resultan favorable dado que no se considera que la evidencia de eficacia respalde su utilización. Por ende, no siguen en análisis en las etapas posteriores. Por otra parte, Riociguat y Macitentan se consideran favorables.

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación considera favorables los tratamientos riociguat y macitentan, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

REFERENCIAS

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol. Journal of the American College of Cardiology*; 2013;62(25 Supplement):D42–50.
2. 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.
3. Gibbs JSR, Higenbottam TW, Black C, Corris PA, Haworth SG, McNeil K. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart*. 2001;86(Suppl 1):I1–13.
4. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee, and approved by the British Thoracic Society and the British Society of Rheumatology. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart [Internet]*. 2001 Sep [cited 2017 Jul 27];86 Suppl 1:I1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11473937>
5. MINSAL. Orientaciones para el manejo clínico de la Hipertensión Arterial Pulmonar [Internet]. 2016. Available from: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Orientaciones-HAP.pdf>
6. MINSAL. Protocolo 2016 Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 1 para el otorgamiento de prestaciones que cuentan con el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley 20850. 2016.
7. Li X-Q, Li Y-J, Wang Y. Ambrisentan May Improve Exercise Tolerance and Cardiac Function in Patients With Pulmonary Hypertension. *Clin Ther. Elsevier*; 2015;37(6):1270–9.
8. Duo-Ji M-M, Long Z-W. Comparative efficacy and acceptability of endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: A network meta-analysis. *Int J Cardiol. Elsevier*; 2017;234:90–8.
9. Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*; 2008;42(11):1653–9.
10. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N. Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open. British Medical Journal Publishing Group*; 2013;3(8):e003113.
11. Buckley MS, Staib RL, Wicks LM. Combination therapy in the management of pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract. Wiley Online Library*; 2013;67(s179):13–23.
12. Kuntz M, Leiva-Juarez MM, Luthra S. Systematic review of randomized controlled trials of Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Lung. Springer*; 2016;194(5):723–32.

13. Park J, Song JH, Park D-A, Lee JS, Lee S-D, Oh Y-M. Systematic review and meta-analysis of pulmonary hypertension specific therapy for exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Korean Med Sci.* 2013;28(8):1200–6.
14. Lee YH, Song GG. Meta-analysis of randomized controlled trials of bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension. *Korean J Intern Med. Korean Association of Internal Medicine*; 2013;28(6):701.
15. Chen X, Tang S, Liu K, Li Q, Kong H, Zeng X, et al. Therapy in stable chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis. AME Publications*; 2015;7(3):309.
16. Becattini C, Manina G, Busti C, Gennarini S, Agnelli G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res. Elsevier*; 2010;126(1):e51–6.
17. Zheng Y-G, Ma H, Hu E-C, Liu G, Chen G, Xiong C-M. Oral targeted therapies in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of clinical trials. *Pulm Pharmacol Ther. Elsevier*; 2014;29(2):241–9.
18. Hong IS, Coe H V, Catanzaro LM. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Ann Pharmacother. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA*; 2014;48(4):538–47.
19. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med. Mass Medical Soc*; 2013;369(9):809–18.
20. CADTH. Riociguat (Adempas): Management of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Ottawa (ON); 2015.
21. Wardle AJ, Tulloh RMR. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension. status date New, Publ. Wiley Online Library; 2016;(7).
22. Zhang H-D, Zhang R, Jiang X, Sun K, Wu D-C, Jing Z-C. Effects of oral treatments on clinical outcomes in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Am Heart J. Elsevier*; 2015;170(1):96–103.
23. Shanmugam E, Jena A, George M. Riociguat: Something new in pulmonary hypertension therapeutics? *J Pharmacol Pharmacother. Medknow Publications*; 2015;6(1):3.
24. Jain S, Khera R, Girotra S, Badesch D, Wang Z, Murad MH, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Chest. Elsevier*; 2017;151(1):90–105.
25. MINSAL. Programa de Actividad Física para la Prevención y Control de los Factores de Riesgo Cardiovasculares. 2004.
26. Peacock A, Keogh A, Humbert M. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. *Curr Opin Pulm Med. LWW*; 2010;16:S1–9.
27. Roca GS, de la Fuente Cañete A. Valoración del paciente con disnea. Escalas de medición.

28. Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis*. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2009;3(1):15–21.
29. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, Schulze C, Schäfers HJ, Welte T, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. Elsevier; 2005;128(4):2363–7.
30. Vassallo FG, Kodric M, Scarduelli C, Harari S, Potena A, Scarda A, et al. Bosentan for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur J Intern Med*. Elsevier; 2009;20(1):24–9.
31. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. Elsevier; 2005;128(4):2599–603.
32. Cubero JS, Uribe JCO, Bueno MG, Palomero VM, González MG, Rivera LA-P. Efectividad del bosentan en el tratamiento de la hipertensión pulmonar debida a tromboembolia venosa crónica. *Med Clin (Barc)*. Elsevier; 2007;128(1):12–4.
33. Sharma S, Kashour T, Philipp R. Secondary pulmonary arterial hypertension treated with endothelin receptor blockade. *Texas Hear Inst J*. Texas Heart Institute; 2005;32(3):405.
34. Ulrich S, Speich R, Domenighetti G, Geiser T, Aubert J-D, Rochat T, et al. Bosentan therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A national open label study assessing the effect of Bosentan on haemodynamics, exercise capacity, quality of life, safety and tolerability in patients with chronic thromboembolic pulmonar. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(41-42):573–80.
35. Seyfarth H-J, Hammerschmidt S, Pankau H, Winkler J, Wirtz H. Long-term bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. Karger Publishers; 2007;74(3):287–92.
36. George P, Hodgkins D, Morrell D, Pepke-Zaba J. Open label study of bosentan in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *ERS*. 2004;
37. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. Eur Respiratory Soc; 2006;28(1):138–43.
38. Scottish Medicines Consortium. Macitentan. 2014.
39. Hospital Universitario Reina Sofía. Macitentan. 2015.
40. AWTTC. Macitentan. 2015.
41. Tran K, Coyle K, Jabr MF, Coyle D, Boucher M, Mielniczuk L, et al. Drugs for pulmonary arterial hypertension: comparative efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Ottawa (ON)*; 2015;
42. Avxent'eva M V, Cherniavskiĭ AM, Piadushkina EA. Economic Evaluation of Riociguat in Patients with Inoperable or Residual Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Kardiologiya*. 2014;55(3):33–40.
43. CADTH. Riociguat - Pharmacoeconomic Review Report. 2015.
44. Scottish Medicines Consortium. Riociguat. 2015.

45. AWTTC. Riociguat AWMMSG Secretariat Assessment Report. 2015.
46. Kadambi A, Chapman R, Quon P, Brand S, Sikirica M, Joish VN. Cost-effectiveness of riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the United States. In: A56 PULMONARY EMBOLISM: ACUTE AND CHRONIC. Am Thoracic Soc; 2014. p. A1872–A1872.
47. CFT - Hospital Reina Sofia. RIOCIQUAT en el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica e hipertensión arterial pulmonar. 2015.
48. Erdal E, Ozdemir O, Yildizeli B, Kaymaz C, Okumus G, Mogulkoc N, et al. Cost-Effectiveness Of Riociguat For Treatment Of Patients With Inoperable Or Post-Operative Recurrent/Persistent Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (Cteph) In Turkey. Value Heal. Elsevier; 2015;18(3):A141.
49. MINSAL. Guía Metodologica para la Evaluación Económica de Intervenciones en Salud en Chile. 2013.
50. Moiseeva OM, Rudakova A V. Pharmacoeconomic aspects of macitentan in the therapy of pulmonary arterial hypertension. Ter Arkh. 2017;89(3):72.
51. PBS. Macitentan. 2014.
52. IECS. Respuesta Mesa Ayuda PAMI. Riociguat para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a tromboembolismo pulmonar crónico. 2016.
53. Prada M, Mantovani N, Sansone C, Bertozzi C. Managed entry agreements for orphan drugs in Italy active on April 2006. 2016.
54. Burudpakdee C, Shah A, Joish VN, Divers CH, Yaldo A. Budgetary impact of adding riociguat to a US health plan for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am Heal drug benefits. Engage Healthcare Communications, LLC; 2014;7(9):479.

ANEXO DE SEGURIDAD

Macitentan

Resumen del perfil de seguridad:

Las reacciones adversas al fármaco notificadas con mayor frecuencia son nasofaringitis (14,0%), cefalea (13,6%) y anemia (13,2%). La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron fueron de intensidad leve a moderada.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de macitentan se ha evaluado en un ensayo controlado con placebo a largo plazo en 742 pacientes con HAP sintomática. La media de la duración del tratamiento fue de 103,9 semanas en el grupo de macitentan 10 mg, y de 85,3 semanas en el grupo de placebo. En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas asociadas a macitentan obtenidas a partir de este estudio clínico.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla de Reacciones adversas asociadas a Macitentan

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Nasofaringitis
	Muy frecuentes	Bronquitis
	Frecuentes	Faringitis
	Frecuentes	Gripe
	Frecuentes	Infección urinaria
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Anemia
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones de hipersensibilidad (p.ej., angioedema, prurito, erupción cutánea)*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea

Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Congestión nasal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Edema, retención de líquidos***

* Información obtenida del análisis de datos acumulados de estudios controlados con placebo.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

**** La hipotensión se ha asociado al uso de ARE.** En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la hipotensión se notificó en el 7,0% y el 4,4% de los pacientes de macitentan 10 mg y placebo, respectivamente. Estos datos corresponden a 3,5 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con macitentan 10 mg frente a 2,7 acontecimientos/100 pacientes-año entre los tratados con placebo.

***** Se ha asociado el edema/retención de líquidos al uso de ARE.** En un estudio doble ciego a largo plazo en pacientes con HAP, la incidencia de AA de edema en los grupos de macitentan 10 mg y placebo fue 21,9% y 20,5%, respectivamente. En un estudio doble ciego en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, la incidencia de AA de edema periférico en los grupos de tratamiento con macitentan y placebo fue 11,8% y 6,8% respectivamente. En dos ensayos clínicos doble ciego en pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica, las incidencias de AA de edema periférico oscilaron en un rango de 13,4% a 16,1% en los grupos de macitentan 10 mg y de 6,2% a 4,5% en los grupos placebo.

Riociguat

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Adempas se ha evaluado en estudios de fase III que incluyeron 681 pacientes con HPTEC y HAP que han recibido al menos una dosis de riociguat. La mayoría de las reacciones adversas están causadas por la relajación de las células musculares lisas de la vasculatura o del tracto gastrointestinal.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en tratamiento con Adempas (hasta 2,5 mg tres veces al día), fueron cefalea, mareo, dispepsia, edema periférico, náuseas, diarrea y vómitos.

Se han observado episodios de hemoptisis grave y hemorragia pulmonar, incluidos casos con desenlace mortal en pacientes con HPTEC o HAP tratados con Adempas.

El perfil de seguridad de Adempas en pacientes con HPTEC y HAP pareció ser similar, por lo que las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos de 12 y 16 semanas de duración, controlados con placebo, se presentan en forma de frecuencia combinada en la tabla incluida a continuación (ver tabla 2).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas notificadas con Adempas se incluyen en la tabla siguiente, mediante el sistema de clasificación de órganos MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla de reacciones adversas notificadas con Adempas en los ensayos clínicos de fase III

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Anemia (incl. los parámetros de laboratorio respectivos)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Cefalea		
Trastornos cardíacos		Palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemoptisis Epistaxis Congestión nasal	Hemorragia pulmonar*
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia Diarrea Náuseas Vómitos	Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico Disfagia Dolor gastrointestinal y abdominal Estreñimiento Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Edema periférico		

* Se notificó hemorragia pulmonar mortal en estudios de extensión a largo plazo no controlados