



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud

Análisis de impacto presupuestal de las terapias combinadas bosentan + sildenafil, ambrisentan + tadalafil e iloprost + bosentan en pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAPG1 idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO en Colombia

Reporte No. 156

Mayo de 2016

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

Autores

Romano Gómez, Giancarlo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud.

Ávila Reina, Adriana. Economista Senior. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud.

Díaz Ortega, Miguel Hernando. (MD), Bacteriólogo y Laboratorista Clínico, MSc en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Agradecimientos

Dr. Rubén Dueñas Villamil. Neumólogo y médico investigador. Fundación Clínica Shaio.

Dr. Fernán Mendoza Beltrán. Jefe de Cardiología Clínica y Medicina Interna. Fundación Clínica

Entidad que solicita la evaluación

Este análisis de impacto presupuestal se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan Obligatorio de Salud.

Fuentes de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS. Convenio de Asociación 312 de 2015.

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este análisis de impacto presupuestal.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo de este análisis, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

Citación

Romano Gómez, Giancarlo. Ávila Reina, Adriana. Análisis de impacto presupuestal de la terapia combinada bosentan y sildenafil respecto de las terapias ambrisentan y tadalafil e iloprost y bosentan en pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAPG1 idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2015.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS
Autopista Norte 118 - 30 Of. 201
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
subdireccion.etes@iets.org.co

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2015.

Tabla de contenido

Introducción	8
1. Tecnologías evaluadas	10
1.1. Tratamiento actual	10
1.2. Tecnología evaluada	11
2. Insumos y métodos.....	13
2.1. Perspectiva	13
2.2. Horizonte temporal	13
2.3. Población total	13
2.4. Población objeto de análisis.....	13
2.5. Tratamientos	22
2.6. Métodos de costeo y costos	25
2.7. Datos del modelo.....	27
2.8. Escenarios.....	27
3. Resultados	31
Referencias bibliográficas.....	32
Anexos	34

Lista de abreviaturas y siglas

AP:	Análogos de las prostaciclina o prostanoideos.
AIP:	Análisis de impacto presupuestal.
ARE:	Antagonistas de los receptores de la endotelina.
CADTH:	Canadian Agency for Drugs and echnology in Health (Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud).
CF:	Clase funcional de clasificación de severidad de la hipertensión arterial pulmonar grupo 1 según la Organización Mundial de la Salud.
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado.
HAPA:	Hipertensión arterial pulmonar grupo 1 asociada.
HAPI:	Hipertensión arterial pulmonar grupo 1 idiopática.
HAPG1:	Hipertensión arterial pulmonar grupo 1.
IETS:	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
MSPS:	Ministerio de Salud y Protección Social
NYHA:	New York Heart Association
OMS:	Organización Mundial de la Salud.
PDE5:	Bloqueadores o inhibidores de la fosfodiesterasa-5
SGSSS:	Sistema General de Seguridad Social en Salud.
SISMED:	Sistema de Información de Precios de Medicamentos.
SISPRO:	Sistema Integral de Información de la Protección Social.
UCI:	Unidad de cuidados intensivos.

Resumen

Tecnologías evaluadas	Nueva: ambrisentan (principal)+ tadalafil (complementario) Nueva: iloprost (principal) + bosentan (complementario) Actual: bosentan (principal) + sildenafil (complementario)
Población	Pacientes diagnosticados con hipertensión pulmonar grupo 1 (HAP idiopática-HAPI y asociada-HAPA) de clase funcional II, III y IV de la NYHA/WHO en Colombia.
Perspectiva	La perspectiva del presente AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia.
Horizonte temporal	El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.
Costos incluidos	<ul style="list-style-type: none"> Costo promedio ponderado del mg de ambrisentan, tadalafil, bosentan y sildenafil y costo promedio del mcg del iloprost en Colombia. Costo de las dosis individuales y en terapia combinada de ambrisentan, tadalafil, bosentan, sildenafil e iloprost para la población objetivo del AIP Colombia.
Fuente de costos	<ul style="list-style-type: none"> Precios de ambrisentan, tadalafil, bosentan, sildenafil e iloprost en sus diferentes CUMs reportados por SISMED.
Escenarios	<p><u>Escenario 1:</u> la participación de mercado de iloprost se reduce significativamente mientras que ambrisentan gana un espacio importante y bosentan disminuye ligeramente su participación en el primer año y la conserva en los dos años siguientes debido a que i) iloprost no es más efectivo que bosentan o ambrisentan, ii) la terapia combinada ambrisentan + tadalafil reduce hospitalizaciones, iii) ambrisentan es más barata que iloprost y iv) el sistema de salud en Colombia viene ganando eficiencia. Además, en la práctica la mayoría de los pacientes inician con terapia combinada y con seguridad 100% de ellos hace tránsito a terapia combinada si comenzaron con monoterapia.</p> <p><u>Escenario 2:</u> la participación de mercado de ambrisentan se incrementa de manera pausada y llega a un nivel no superior a la participación de mercado de iloprost, que mantiene un segmento importante del mercado por la fuerte formulación de ese medicamento. En este escenario bosentan conserva su participación de mercado inalterada dada su comprobada efectividad en el tratamiento de HAPG1 y a que es la tecnología más antigua y conocida en el mercado.</p>

Resultados	El costo de la tecnología actual de la terapia combinada bosentan + sildenafil, es de 98.773 millones COP en el año base. Bajo el escenario 1, el costo de adopción de las terapias combinadas nuevas analizadas, ambrisentan + tadalafil e iloprost + bosentan, implica un esfuerzo financiero adicional de 12.318 millones COP, mientras que bajo el escenario 2 el esfuerzo adicional es de 40.645 millones COP, es decir, 3.3 veces más. Para el segundo año el esfuerzo adicional requerido decrece con relación al año 1 ubicándose en 2.734 y de 3.071 millones COP en los escenarios 1 y 2 respectivamente. En el tercer año el impacto adicional se incrementa en 3.215 y 7.055 millones COP en cada caso.
------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar grupo 1 (HAPG1) es una enfermedad progresiva causada por el estrechamiento o constricción de las arterias pulmonares que conectan el lado derecho del corazón con los pulmones. La HAPG1 se caracteriza por un aumento en la presión arterial pulmonar media (PAP) ≥ 25 mmHg en reposo y una presión capilar primaria media ≤ 15 mmHg (1). A medida que se desarrolla la HAPG1, el flujo de sangre a través de las arterias pulmonares se restringe y el lado derecho del corazón se agranda debido al aumento del esfuerzo de bombeo de sangre requerido a través de los pulmones. Es este esfuerzo del corazón y la disminución del bombeo de sangre al lado izquierdo del corazón y la circulación sistémica a través de los pulmones lo que conduce a los síntomas comunes de la HAPG1, tales como disnea, fatiga, debilidad, angina, síncope y distensión abdominal.

Los primeros síntomas de la HAPG1 generalmente son leves y comunes a muchas otras enfermedades como asma, fatiga general o la falta de aptitud física. Debido a la naturaleza poco específica de los síntomas que la caracterizan, la HAPG1 se diagnostica con mayor frecuencia cuando los pacientes han alcanzado una etapa avanzada de la enfermedad, esto es, cuando se encuentran en las clases funcionales III y IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (véase (1) para una descripción de los grupos y clases funcionales en que se clasifica clínicamente la HAPG1). Aunque la HAPG1 es una enfermedad poco frecuente, es 2 a 4 veces más común entre mujeres que entre hombres (2), actualmente es causante de alta morbilidad y mortalidad entre los pacientes que la sufren, presentando una tasa de supervivencia media una vez diagnosticada la enfermedad de alrededor de 3.6 años (1).

Hasta mediados de la década de 1980 las opciones de tratamiento eran limitadas y la HAPG1 estaba asociada a un mal pronóstico. En la actualidad las opciones de tratamiento han mejorado significativamente el pronóstico para los pacientes con esta afección. Algunos medicamentos pueden ser combinados simultáneamente para tratar diferentes aspectos de la enfermedad (3).

El tratamiento de la HAPG1 generalmente se clasifica en terapia de apoyo o en terapia avanzada. Muchos pacientes con HAPG1 reciben terapia de apoyo a pesar de evidencia limitada o nula de efectividad (2,4,5). La terapia de apoyo incluye el uso de vasodilatadores, diuréticos, oxígeno, anticoagulantes, bloqueadores de los canales de calcio y digoxina (3,4,6,7). La terapia avanzada, también llamada terapia específica para la HAPG1, se ha desarrollado para atacar específicamente una de las vías principales conocidas por las que la HAPG1 se desarrolla: los bloqueadores de la endotelina, los análogos de las prostaciclina, los bloqueadores de la Fosfodiesterasa-5 y el estimulador soluble de guanilato ciclasa (3,4,6,7). En la actualidad el tratamiento farmacológico de la HAPG1 se orienta a encontrar la mejor mezcla de medicamentos que ayuden a reducir los síntomas y a retrasar el progreso de deterioro, mejorando la calidad de vida de los pacientes (3,5).

Los fármacos existentes utilizados para el tratamiento de HAPG1 son:

1. Bloqueadores o antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE):
 - a. Bosentan
 - b. Ambrisentan
 - c. Macitentan
2. Análogos de las prostaciclinas o prostanoïdes (AP)
 - a. Epoprostenol Sódico
 - b. Treprostinil
 - c. Iloprost
 - d. Beraprost sódico
3. Bloqueadores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5)
 - a. Citrato de Sildenafil
 - b. Tadalafil
4. Estimulador soluble de guanilato ciclasa
 - a. Riociguat

El propósito de este Análisis de Impacto Presupuestal (AIP) es estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción de las terapias combinadas de ambrisentan + tadalafil e iloprost + bosentan respecto de la combinación bosentan + sildenafil como tratamiento actual de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes del grupo 1 en clases funcionales II, III y IV en Colombia para un horizonte temporal de tres años. Es necesario señalar que las tres terapias combinadas son alternativas comparables de tratamiento puesto que pueden sustituirse una por la otra o administrarse a subconjuntos distintos de pacientes, dependiendo del criterio y los objetivos del médico y el paciente al abordar el tratamiento.

1. Tecnologías evaluadas

1.1. Tratamiento actual

Actualmente bosentan se encuentran cubierto por el Plan Obligatorio de Salud (POS) por lo que para este análisis, la combinación de bosentan más sildenafil es considerada como el tratamiento actual de la HAP grupo 1 en Colombia que puede caracterizarse, según la experiencia de expertos clínicos consultados en el desarrollo del impacto presupuestal, así¹:

1. Una vez se cuenta con un diagnóstico confirmado, el inicio del tratamiento toma un periodo de 2½ meses en promedio.
2. El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes. La HAPG1 es una enfermedad crónica que no se cura.
3. El tratamiento de HAPG1 es de alto costo en sus distintos componentes:
 - Medicamentos: bosentan, ambrisentan, iloprost, epoprostenol, riocigual, etc.
 - Pruebas de seguimiento de la evolución del tratamiento: ecocardiografías, cateterismo del lado derecho del corazón, prueba de la caminata de 6 minutos, pruebas de saturación de O₂, prueba de disnea de esfuerzo, pruebas de ejercicio cardiopulmonar, etc.
 - Hospitalización, en caso de requerirse.
 - Atrioseptostomía, trasplante de pulmones y/o de corazón, en caso de requerirse.
4. En Colombia no son parte de la práctica clínica usual ni la terapia estándar o de apoyo (uso de anticoagulantes, diuréticos, digitálicos, calcio antagonistas y oxígeno suplementario) ni la monoterapia, en particular con ambrisentan e iloprost, en razón de:
 - Diagnóstico tardío de la enfermedad.
 - La mayoría de los pacientes comienzan con terapia combinada.
 - Práctica clínica orientada al logro de objetivos basados en resultados en salud: devolver a pacientes en estados funcionales CF-III o CF-IV a estados funcionales CF-I o CF-II o mantener bajo control el progreso de la patología.
5. Tratamiento farmacológico orientado a encontrar la mejor mezcla de medicamentos en procura de los objetivos clínicos establecidos.
 - Diseño del tratamiento farmacológico. Generalmente la terapia realizada es combinada, sea de manera secuencial o sea de tipo *upfront*.
 - Terapia secuencial: es la más realizada en la actualidad en Colombia:
 - i. Inicio con sildenafil.
 - ii. Adición de bosentan.
 - iii. Adición de iloprost. NOTA: Medicamento no incluido en el POS.
 - Tipos de terapias combinadas:

¹ Al respecto consúltese el Informe de Proceso Participativo IETS de octubre 29 de 2015.

1. Bosentan + sildenafil: Es la combinación más utilizada en Colombia y existe evidencia de su efectividad superior respecto de la monoterapia con sólo bosentan o sólo sildenafil (8).
2. Bosentan + sildenafil + epoprostenol: generalmente para inicio en pacientes en estado avanzado de la enfermedad en CF-IV. Existe evidencia preliminar de los beneficios a largo plazo de la terapia de triple combinación inicial en los pacientes con HAP grave (9).
3. Algunas terapias combinadas pueden incluir 4 o más medicamentos.

Terapia combinada actual. Bosentan es un bloqueador dual de los receptores A y B de endotelina que disminuye la resistencia vascular tanto pulmonar como sistémica, aumentando el gasto cardiaco sin aumento de la frecuencia (10). Por su parte, el sildenafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica de guanosina monofosfato cíclica (10). La duración del tratamiento con la terapia bosentan + sildenafil depende del momento de inicio del mismo y la evolución del paciente, entre otros factores.

Bosentan y sildenafil se encuentran en diversas formas de dosificación, composiciones y paquetes. En la Tablas 1.1 y 1.2 del Anexo se describen las principales características de las disponibles en Colombia, de acuerdo con los registros Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED).

1.2. Tecnología evaluada

Las combinaciones evaluadas son: ambrisentan + taladafil e iloprost + bosentan, como ya se describió en la sección anterior, de acuerdo con los expertos clínicos consultados las alternativas terapéuticas son las combinaciones señaladas. A continuación se presentan las características de los medicamentos que harán parte de las terapias evaluadas.

Ambrisentan es un bloqueador de los receptores de endotelina, que detiene el efecto nocivo de la hormona endotelina, haciendo que los vasos se relajen, disminuya la presión arterial pulmonar para el corazón y mejore su función, ayudando a controlar el flujo de sangre y el crecimiento anormal de las células de las venas y arterias pulmonares que hacen que estas se cierren (3). Ambrisentan ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas, la capacidad para realizar ejercicio, la hemodinámica y contribuye a extender el tiempo en el que se presenta empeoramiento clínico de los pacientes con HAPI y HAPA asociada con la infección por el VIH y la enfermedad del tejido conectivo y ha sido aprobado para el tratamiento de la HAPG1 en pacientes en clases funcionales de la OMS II y III (7), (11). El Ambrisentan viene en dos presentaciones, tabletas de 5 y 10 mg (12).

El taladafil es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa 5. Un ECA (PHIRST [Pulmonary arterial Hypertension and ReSponse to Tadalafil]) con 406 pacientes con HAPG1 (53% con antecedentes de terapia con bosentan) tratados con tadalafil 2.5, 10, 20, o 40 mg una vez al día ha demostrado resultados favorables sobre la capacidad de ejercicio, reducción de síntomas, la

hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico con la dosis más alta; el perfil de efectos secundarios fue similar a la de sildenafil (10).

El iloprost es un análogo de la prostaciclina, inhibe la agregación plaquetaria, dilata arteriolas y vénulas, disminuye la permeabilidad vascular aumentada y activa la fibrinólisis (3). Iloprost trabaja por la dilatación directa de los vasos sanguíneos (arterias estrechadas) en los pulmones, relajando y ensanchando los vasos sanguíneos de los pulmones, lo que disminuye la presión arterial pulmonar para el corazón y mejora su función. Esto reduce la presión arterial en los pulmones, que generalmente se traduce en la capacidad de ser más activo (7). El iloprost ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas, la capacidad para realizar ejercicio y mejorar la resistencia vascular pulmonar (7).

Estos medicamentos se encuentran en diversas formas de dosificación, composiciones y paquetes. En la Tablas 2.1, 2.2 y 2.3 del Anexo se describen las principales características de las disponibles en Colombia, de acuerdo con los registros SISMED. La duración del tratamiento con las terapias ambrisentan + tadalafil o iloprost + bosentan depende del momento de inicio del mismo y la evolución del paciente, entre otros factores.

2. Insumos y métodos

A continuación se presenta los hallazgos y estimaciones sobre los parámetros del modelo (población, tratamiento y costos). También se presentan los métodos utilizados para llegar a los datos propuestos:

2.1. Perspectiva

La perspectiva del presente AIP corresponde al tercero pagador, que en este caso es el Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia.

2.2. Horizonte temporal

El horizonte temporal de este AIP en el caso base corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en el POS en el año 1.

2.3. Población total

La población base del AIP es la población total del país en la medida en que cualquier individuo en cualquier edad puede tener la condición bajo análisis. Sin embargo, de acuerdo con la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) es más común entre personas en edades comprendidas entre 20 a 40 años, afecta más a mujeres que hombres, a personas con ciertas enfermedades (cardíacas, VIH, entre otras), etc. (4).

2.4. Población objeto de análisis

Dadas las consideraciones previas validadas con la consulta de expertos, la población de estudio comprende a todas personas mayores de 25 años con diagnóstico HAPG1, en especial con HAPG1 idiopática-HAPI y asociada-HAPA, en las clasificaciones funcionales II, III y IV de la OMS para Colombia.

– Población con la condición de salud (etapa 2)

Para calcular el número de personas que componen la población objetivo se realizó una búsqueda de Guías de Práctica Clínica nacionales e internacionales y de literatura especializada que reporten tasas de prevalencia e incidencia de HAPG1, en lo posible lo más desagregadas en función de edad, sexo y asociada a otras condiciones y enfermedades.

o Hallazgos en Guías

En la bases de datos las Guías de Práctica Clínica de la página web del Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) se constató que el MSPS aún no ha producido ninguna guía con problemas relacionados con la hipertensión pulmonar. Sin embargo, se buscaron Guías de Práctica Clínica internacionales, siguiendo los términos de búsqueda clínica OR guidelines OR pulmonary hypertension en LILACS; PUBMED y Google Académico. Los resultados se reseñan en la Tabla 1.

Tabla 1. Guías de Práctica Clínica para el tratamiento de HAPG1.

GUÍA LOCAL			
Título	Fuente - Año	Autor(es)	Información
No existente	No existente	No existente	No existente
GUÍAS INTERNACIONALES			
Título	Fuente – Año	Autor(es)	Información
Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar (GPC-SEC)	Revista Española de Cardiología, 2001; 54:194-210. - Vol. 54 Núm. 02.	Carlos Sáenz de la Calzada (coordinador), Violeta Sánchez Sánchez, M. Teresa Velázquez Martín, Rocío Tello de Meneses, Miguel A. Gómez Sánchez, Juan Delgado Jiménez, Pilar Escribano Subías, Francisco García Gallego, Javier Ortigosa Aso, Antonio Melero Pita, María Lázaro Salvador, Raúl Gascueña Rubia, Pedro Hernández Simón	<u>Incidencia:</u> en población general estimada en 1 y 2 casos por millón habitantes/año. <u>Prevalencia:</u> mayor en la tercera y cuarta décadas de la vida (edad media al diagnóstico 36 años); hasta un 9% de los casos comienzan pasada la sexta década. Distribución por razas homogénea. Más frecuente en mujeres, tanto en adultos como infantil.
Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (ESC-ERS)	European Heart Journal (2009) 30, 2493–2537.	Nazzareno Galie, Marius M. Hoeper, Marc Humbert, Adam Torbicki, Jean-Luc Vachiery, Joan Albert Barbera, Maurice Beghetti, Paul Corris, Sean Gaine, J. Simon Gibbs, Miguel Angel Gomez-Sanchez, Guillaume Jondeau, Walter Klepetko, Christian Opitz, Andrew Peacock, Lewis Rubin, Michael Zellweger, Gerald Simonneau.	<u>Prevalencia:</u> a) PAH 15 por millón de habitantes. b) IPAH 9 por millón de habitantes en Europa. c) PAH en Europa entre 15-50 por millón de habitantes. <u>Incidencia:</u> 2.4 por millón de habitantes/año.

<p>Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness (CADTH)</p>	<p>Marzo 2015, disponible en https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0006_PAH_ScienceReport.pdf</p>	<p>Khai Tran, Kathryn Coyle, Mohammed F. Jabr, Doug Coyle, Michel Boucher, Lisa Mielniczuk, John R. Swiston, Danielle Rabb, Karen Cimon, Julie Blouin, Michael Innes.</p>	<p><u>Prevalencia:</u> a) PAH 12-50 por millón de habitantes en Europa b) Francia: PAH 15 por millón adultos (edad: 50 años ± 15) Escocia: PAH 26 por millón adultos (edad: 52 años ± 12) España: 16 casos por millón adultos (edad: 45 años ± 17) USA: PAH 10.6 por millón adultos (edad: 50 años ± 14). Canadá: PAH estimada en 10.6 y 26 por millón de habitantes c) PAH en UK 2.1 por millón en niños 2-12 años; d) Más común en mujeres que en hombres. <u>Incidencia:</u> PAH en UK 0.48 por millón en niños 2-12 años.</p>
<p>2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension</p>	<p>Eur Heart J. 2016 Jan 1;37(1):67–119.</p>	<p>Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachier, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetkoc, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatorie, Marius Hoepera.</p>	<p><u>Prevalencia:</u> a) PAH 2.4-15 y IPAH 5.9 por millón de habitantes respectivamente en Europa. b) En el rango de 15-60 por millón de habitantes. c) Diagnóstico más frecuente en personas en edades entre 50-65 años, según registros.</p>

Fuente: elaboración propia.

o **Revisión de literatura**

Se realizó una búsqueda de literatura especializada en las siguientes bases de datos y estrategias de búsqueda:

1. LILACS:

Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: tw:(pulmonary arterial hypertension group 1 prevalence OR incidence) AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS")) AND mj:("Hipertensión Pulmonar") AND limit:("humans"))

2. PUBMED:

Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: (("familial primary pulmonary hypertension"[MeSH Terms] OR ("familial"[All Fields] AND "primary"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "familial primary pulmonary hypertension"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "arterial"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields]) OR "pulmonary arterial hypertension"[All Fields] AND ("population groups"[MeSH Terms] OR ("population"[All Fields] AND "groups"[All Fields]) OR "population groups"[All Fields] OR "group"[All Fields]) AND 1[All Fields] AND ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "prevalence"[All Fields] OR "prevalence"[MeSH Terms])) OR ("epidemiology"[Subheading] OR "epidemiology"[All Fields] OR "incidence"[All Fields] OR "incidence"[MeSH Terms]). FECHA: 03/07/2015.

3. Google Académico:

Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: Pulmonary AND arterial AND hypertension AND group 1 OR prevalence OR incidence

Los resultados se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Revisión de literatura especializada

Título	Fuente - Año	Autor(es)	Información
Pulmonary arterial hypertension: New insights into the optimal role of current and emerging prostacyclin therapies. (W&Z)	American Journal of Cardiology. 2013; 111(5 SUPPL.):1A-16 ^a	Aaron B. Waxman, Roham T. Zamanian	<u>Prevalencia:</u> a) PAH 15-52 por millón de habitantes en Europa y Estados Unidos. <u>Incidencia:</u> IPAH 1-2 por millón de habitantes en Europa y Estados Unidos.
Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (Actelion)	Disponible en http://www.pah-info.com/Home , Last updated August 2013. Job No.: TRA144.	Actelion Pharmaceuticals Ltd.	<u>Prevalencia:</u> a) PAH 12-50 por millón de habitantes en Europa y Estados Unidos; b) en pacientes con: HIV: 0.5% Esclerosis sistémica: 7-12% Enfermedad de células falciformes: 2-3.75%.

Título	Fuente - Año	Autor(es)	Información
			<u>Incidencia:</u> IPAH 1-2 por millón de habitantes en Europa y Estados Unidos. Es 2-4 veces más común en mujeres que en hombres.

Fuente: elaboración propia.

Por último, se realizó una búsqueda de literatura especializada sobre información de incidencia y prevalencia de DHC en Colombia, que no arrojó resultados, en las siguientes bases de datos y estrategias de búsqueda:

- LILACS: Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: hipertension pulmonar colombia AND (instance:"regional") AND (db:("LILACS") AND pais_assunto:("colombia"))
- PUBMED: Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: ("hypertension, pulmonary"[MeSH Terms] OR ("hypertension"[All Fields] AND "pulmonary"[All Fields]) OR "pulmonary hypertension"[All Fields] OR ("pulmonary"[All Fields] AND "hypertension"[All Fields])) AND ("colombia"[MeSH Terms] OR "colombia"[All Fields])
- Google Académico: prevalencia OR incidencia OR frecuencia OR tasa OR proporción OR porcentaje OR morbilidad + hipertensión pulmonar + Colombia

En consecuencia, en Colombia no existen datos que permitan estimar medidas de prevalencia e incidencia para estimar la población local con HAPG1, sin embargo de acuerdo con el reporte de seguridad y efectividad se espera que estas tasas sean bastante similares a lo reportado en otros países del mundo (1).

Ahora bien, el mejor conocimiento actual de la HAPG1 en Colombia corresponde al estudio realizado por los Drs. Dueñas y colaboradores² en Bogotá D.C. con base en registros clínicos del Hospital Universitario San Ignacio, la Fundación Cardioinfantil, la Clínica Universitaria Colombia, la Fundación Clínica Shaio y una EPS. La información básica del estudio es la siguiente:

- Muestra: 159 pacientes con diagnóstico confirmado de HAPG1 mediante cateterismo del lado derecho del corazón.
- Edad promedio pacientes: 50 ± 16 años.
- Prevalencia por género: de cada 4 pacientes, 3 son mujeres.

² El estudio se realizó en Bogotá en 2015 y encuentra en fase de evaluación de pares para su publicación. Los datos e información consignados en el presente AIP referentes a tal estudio fueron suministrados amablemente de manera oral por el Dr. Dueñas a lo largo de una reunión en la que se lo consultó como experto clínico.

- Distribución de HAPG1 por clases funcionales OMS: en la Tabla 3 se presenta un comparativo de la distribución de pacientes en clases funcionales de acuerdo con varios estudios.
- Perfil epidemiológico de HAPG1 en Colombia similar al de Europa.

Tabla 3. Distribución en clases funcionales de pacientes Diagnosticados con HAPG1.
(Distribución en % de pacientes)

Clase Funcional	ARIES I a/	ARIES II a/	Humbert et al. b/	Hachula et al. c/	Dueñas et al. d/
I	2.5	1.8	1.0	6.0	9.4
II	32.0	48.0	24.0	50.0	40.8
III	58.0	52.0	63.0	31.0	44.0
IV	7.0	2.0	12.0	13.0	5.8

Fuente: elaboración propia con base en (2,11,13–15).

a/ Promedio simple de los grupos placebo, con ambrisentan en 5mg y 10mg (ARIES I) y de los grupos placebo, con ambrisentan 2.5mg y 5mg (ARIES II).

b/ Estudio de registros sin tamización.

c/ Estudio de registros con tamización.

d/ Bogotá DC. Comunicación personal.

- o Búsqueda de reportes en SISPRO

Se consultó la base de datos Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO) para establecer los registros de personas atendidas por el sistema de salud colombiano a quienes se les ha diagnosticado HAPG1 y para conocer la carga de la enfermedad, de acuerdo con los filtros de la Tabla 4.

Tabla 4. Filtros de búsqueda SISPRO para ST

Códigos CIE10	Nombre	Frecuencia reportada
I.27.0	Hipertensión pulmonar primaria	4.776

Se reportan 4.776 usuarios (pacientes) con HAPG1 atendidos a lo largo del año 2014. De estos casos no es posible determinar cuántos son nuevos y cuántos corresponden a identificados previamente, lo que constituye una limitación de esta fuente de información. Así mismo, de los resultados de la consulta en SISPRO se infieren que, asumiendo que todos los casos registrados correspondan efectivamente a verdaderos casos de HAPG1, la prevalencia de la enfermedad en Colombia sería muy alta: 90 y 270 casos por millón de hombres y mujeres respectivamente. Esto

es 5.5 veces la prevalencia media reportada por la literatura internacional, como se verá enseguida.

– **Discusión y decisión**

La información sobre prevalencia e incidencia de la HAPG1 reportada en la literatura es variable, pues el rango de prevalencia oscila entre 2.4 y 52 casos por millón (2,4,11,13,10,6,5). Con base en la literatura consultada, la información sobre prevalencia de HAPG1 se resume en la Tabla 5.

Tabla 5. Prevalencia de la Hipertensión Pulmonar Arterial Grupo 1
(Por millón de habitantes, no se especifica clase funcional)

Prevalencia	CADTH b/		Waxman & Zamanian	Actelion b/	Galiè b/
	Literatura	Canadá			
Mínima	12.0	10.6	15.0	15.0	15.0
Máxima	50.0	26.0	52.0	50.0	50.0
Niños UK a/	2.1				
HAPG1 mínima				5.9	
IPAH mínima				15.0	

Fuente: elaboración propia con base en (2,4,11,13,10,6).

a/ En niños de 2-12 años de ambos sexos.

b/ La HAPG1 es 2-4 veces más prevalente mujeres que en hombres.

De acuerdo con esta información se calculó la población objetivo para Colombia con HAPG1 para el análisis de impacto presupuestal, tomando como prevalencia entre la población masculina de 15 y entre la población femenina de 50 casos por millón de habitantes en la población de 25 o más años de edad, considerando que son los valores de prevalencia modales en la literatura. Los resultados se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Población con Hipertensión Pulmonar Arterial Grupo 1 en Colombia
(Prevalencia: hombres 15 y mujeres 50 por millón de habitantes, 25+ años de edad)

Año	Hombres	Mujeres	Total
2014	188	681	869
2015	192	695	887
2016	196	709	905
2017	200	723	923
2018	204	737	941
2019	209	750	959
2020	213	764	977

Fuente: elaboración propia con base en las Tablas 8 y DANE: Estimaciones de población 1985-2005 y proyecciones de población 2005-2020 nacional y departamental desagregado por área, sexo y grupos quinquenales de edad.

Ahora bien, dado que en el estudio de impacto presupuestal estamos interesados sólo en los pacientes en las clases funcionales OMS II, III y IV, es necesario determinar la distribución de esta población según clase funcionales y sustraer las personas en CF-I. De acuerdo con la distribución en clases funcionales de Dueñas et al. (Por publicar) para Colombia, la población objetivo depurada se presenta en la Tabla 7.

Tabla 7. Distribución de la población HAPG1 por clase funcional OMS, 2014.
(25+ años)

Clase funcional	Hombres	Mujeres	Total
I	18	64	82
II	77	278	355
III	83	300	383
IV	11	39	50
Total	188	681	869
Total sin CF-I	170	617	787

Fuente: elaboración propia con base en las Tablas 6, 8, 9 y DANE: Estimaciones de población 1985-2005 y proyecciones de población 2005-2020 nacional y departamental desagregado por área, sexo y grupos quinquenales de edad.

Por último, en la plantilla de cálculo de AIP que maneja el IETS, que incluye población afiliada al SGSSS calcula, teniendo en cuenta la distribución por edades simples y a partir de una prevalencia de la HAPG1 de 15 hombres y 50 mujeres por millón de habitantes, que el número de pacientes con esa condición en las cuatro clases funcionales en Colombia es de 940 individuos mayores de 25 años. Adicionalmente, debido a que sólo interesan en este estudio las personas diagnosticadas en estados funcionales OMS II, III y IV, se descuenta 9.4% de individuos que pertenecen a la clase funcional I, lo que determina 852 casos de HAPG1 en Colombia en las clases funcionales OMS II, III y IV (ver Tabla 8).

Tabla 8. Distribución de la población HAPG1 por clase funcional OMS utilizada en el AIP, 2014.
(25+ años)

Clase funcional	Hombres	Mujeres	Total
I	19	69	88
II	82	301	384
III	89	325	414
IV	12	43	55
Total	202	738	940
Total sin CF-I	183	669	852

Fuente: elaboración propia con base en las Tablas 6, 8, 9 y DANE: Estimaciones de población 1985-2005 y proyecciones de población 2005-2020 nacional y departamental desagregado por área, sexo y grupos quinquenales de edad.

Al contrastar las diferentes fuentes de información expuestas anteriormente, la información suministrada por SISPRO es la menos precisa debido a problemas de identificación y discriminación de los casos nuevos de los ya existentes. Se toma entonces la decisión de empelar los datos calculados a partir de la Tabla 8, es decir, una población de 852 individuos.

2.5. Tratamientos

Independientemente de su detonante, la HAPG1 es la consecuencia de la síntesis alterada de una variedad de sustancias vasoactivas derivadas del endotelio a través de tres vías que se sabe están involucradas en la enfermedad: la vía de prostaciclina, la vía de endotelina y la vía de óxido nítrico. Las terapias actuales para la HAPG1 atacan una de esas tres vías, sin embargo, no hay una sola clase de fármaco que sea consistentemente efectivo en el tratamiento de todos los pacientes, lo que sugiere que ninguna de estas tres vías juega un papel patógeno dominante (11). La terapia combinada con dos o más clases de fármacos simultáneamente ha venido siendo utilizada favorablemente en el tratamiento de la HAPG1: un reciente meta-análisis de seis ECA con terapia combinada que incluyeron 858 pacientes ha mostrado que en comparación con el grupo control, el tratamiento con terapia combinada redujo el riesgo de empeoramiento clínico (RR: 0.48; 95 intervalo de confianza de 95%: 0.26 a 0.91; $p = 0.023$), la prueba de caminata de seis minutos tuvo un incremento en 22m de manera significativa y se observaron reducciones de la presión arterial pulmonar media, la presión de la aurícula derecha y la resistencia vascular pulmonar (10). La incidencia de eventos adversos graves fue similar en los 2 grupos (RR: 1.17; intervalo de confianza de 95%: 0.40 a 3.42; $p = 0.77$), la reducción en la mortalidad por cualquier causa no fue estadísticamente significativa (10). Además, la terapia combinada de la HAPG1 con agentes farmacológicos que se dirigen a varias y distintas vías simultáneamente potencialmente puede aumentar el efecto terapéutico global y proporcionar beneficios clínicos adicionales.

En el presente estudio de impacto presupuestal se consideran tres terapias combinadas:

Terapia	Fármaco principal	Fármaco complementario
Actual	bosentan	sildenafil
Nueva	ambrisentan	tadalafil
Nueva	iloprost	bosentan

La terapia bosentan + sildenafil es la más utilizada en Colombia. El estudio AMBITION (un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicentro de terapia de primera línea combinada de «AMBrIsentan and Tadalafil in pacientes con pulmonary arterial hypertensION») investigó la eficacia y seguridad de la terapia combinada inicial de ambrisentan + tadalafil, vía oral, una vez al día, en comparación con la monoterapia en cualquiera de estos agentes, en pacientes con HAPG1 sin tratamiento previo. Se eligió esta combinación porque ambrisentan, un antagonista selectivo del receptor de la endotelina-A y tadalafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, atacan dos de las tres vías en que tiene lugar la HAPG1 y entre ellos no hay interacciones farmacocinéticas (13). El estudio AMBITION, encontró que entre los pacientes con hipertensión arterial pulmonar que no habían recibido tratamiento previo, el riesgo de fracaso clínico fue significativamente menor entre los que recibieron terapia combinada inicial con ambrisentan y tadalafil que entre los que recibieron monoterapia con ambrisentan o tadalafil (13). En particular, este estudio mostró que el uso de la terapia combinada ambrisentan + tadalafil reduce en 50%

las hospitalizaciones de pacientes en estados severos de la enfermedad, en clases funcionales III y IV.

Respecto de iloprost + bosentan, el estudio de Hoepfer et al. realizado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática, no pudo demostrar un efecto positivo de la adición de iloprost inhalado a bosentan y sugirió la necesidad de más estudios con muestras más grandes y de mayor seguimiento de para determinar la eficacia de la adición de iloprost inhalado a bosentan en ese tipo de pacientes (16). Adicionalmente, dos ECA (STEP [Safety and pilot efficacy Trial of inhaled iloprost in combination with bosentan for Evaluation in Pulmonary arterial hypertension] y COMBI [COMbination therapy of Bosentan and aerosolized Iloprost in idiopathic pulmonary arterial hypertension]) con pacientes ya tratados con bosentan y a quienes se les añadió iloprost inhalado han mostrado resultados contradictorios de esa adición en la prueba de la caminata de seis minutos y el tiempo de empeoramiento clínico (16,17).

Una vez que se inicia el tratamiento, los pacientes deben ser controlados regularmente y su respuesta al tratamiento debe ser evaluada utilizando una gama amplia de parámetros clínicos. El tipo de terapia combinada elegida por el profesional de la salud dependerá de una variedad de factores. En la Tabla 9 se describen las tres terapias combinadas bajo estudio y en la Tabla 10 las dosis utilizadas en el análisis.

Tabla 9. Descripción de las tecnologías de intervención.

Tipo de tecnología	Nombre de tecnología	Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)
Tecnologías evaluadas – actual	Bosentan + sildenafil	<p><u>Bosentan:</u> Dosis: inicial de 62.5 mg, dos veces al día durante 4 semanas; aumentar a 125 mg, dos veces al día, para mantenimiento. Frecuencia: diario. Duración: El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes y depende de su evolución.</p> <p><u>Sildenafil:</u> Dosis: 20 mg, tres veces al día. Frecuencia: diario. Duración: El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes y depende de su evolución.</p>
Tecnologías evaluadas – nueva	Ambrisentan + tadalafil	<p><u>Ambrisentan:</u> Dosis: 5 mg diarios. Incrementar a 10 mg diarios en pacientes con enfermedad del tejido conectivo. Frecuencia: diario.</p>

Tipo de tecnología	Nombre de tecnología	Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)
		<p>Duración: El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes y depende de su evolución.</p> <p><u>Tadalafil:</u> Dosis: 40 mg, una vez al día. Pacientes con insuficiencia renal moderada 20 mg, una vez al día, con incremento a 40mg según tolerancia. Pacientes con deterioro hepático 20 mg, una vez al día. Frecuencia: diario.</p> <p>Duración: El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes y depende de su evolución.</p>
Tecnologías evaluadas – nueva	Iloprost + bosentan	<p><u>Iloprost:</u> Dosis: 30 mcg diarios, en dosis de 5mcg seis veces al día. Frecuencia: diario.</p> <p>Duración: El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes y depende de su evolución.</p> <p><u>Bosentan:</u> Dosis: inicial de 62.5 mg, dos veces al día durante 4 semanas; aumentar a 125 mg, dos veces al día, para mantenimiento. Frecuencia: diario.</p> <p>Duración: El horizonte temporal del tratamiento farmacológico de HAPG1 cubre toda la expectativa de vida de los pacientes y depende de su evolución.</p>
Tecnologías complementarias a las evaluadas	Sildenafil Tadalafil Bosentan	Las terapias evaluadas son combinadas, sin embargo para efectos del análisis de impacto presupuestal se consideraron en el papel de complementarias las tecnologías sildenafil, tadalafil y bosentan cuando se combina con iloprost.
Eventos adversos		Palpitaciones; anemia; cefalea; congestión del tracto respiratorio superior, sinusitis, nasofaringitis, rinitis; dolor abdominal; estreñimiento; rubefacción; edema periférico, retención de líquidos; dolor/malestar torácico; aumento de las transaminasas hepáticas.
Eventos evitados		Hospitalización, empeoramiento del estado funcional, trasplante pulmonar y atrioseptostomía.

Fuente: elaboración propia con base en (4,6,9–14).

Tabla 10. Dosis diarias utilizadas para el análisis de impacto Presupuestal en las terapias combinadas.

Terapia Combinada	Principales		Complementarios		
	Ambrisentan a/	Iloprost	Tadalafil	Bosentan b/	Sildenafil
Ambrisentan + Tadalafil	7.05 mg		40 mg		
Bosentan + Sildenafil				250 mg	60 mg
Iloprost + Bosentan		30 mcg		250 mg	

Fuente: elaboración propia con base en (4,6,9–14).

a/ Dosis media de las presentaciones de 5mg y 10 mg, teniendo en cuenta que 65% de los pacientes tienen dosis de 5mg/día, de acuerdo con comunicación de Glaxo Smith Kline, suministrada por Andrés F. Ruíz (Health Outcomes Manager) en 29-02-2016.

b/ Bosentan es principal en la terapia bosentan + sildenafil y es complementaria en la terapia iloprost + bosentan.

2.6. Métodos de costeo y costos

Precio promedio por Miligramo. Los precios promedio ponderados de sildenafil y tadalafil se calcularon usando la información de SISMED. Los medicamentos ambrisentan, iloprost y bosentan tienen precio máximo regulado de acuerdo con la Resolución 0718 de marzo de 2015 del Ministerio de Salud y Protección Social. Los precios máximos regulados se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11. Precios máximos regulados de los medicamentos bajo análisis
(En COP de 2014)

CUM	Medicamento	Precio Máximo Presentación
19988005-1	Bosentan 65.5 mg	5.913.452
19988006-1	Bosentan 125 mg	6.003.187
20001583-1	Ambrisentan 5mg	3.874.260
20001582-1	Ambrisentan 10 mg	7.748.521
19947558-1	Iloprost 30 mcg	2.147.957

Fuente: Resolución 0718 de marzo de 2015 del MSPS.

De acuerdo con los registros SISMED para el año 2014, se calcularon los valores mínimo, promedio y máximo ponderado de las tecnologías objeto del estudio siguiendo las directrices del Manual de Análisis de Impacto Presupuestal del IETS. En la Tabla 12 se presentan los resultados de ese ejercicio. Adicionalmente, según los expertos clínicos consultados y Galié et al. (13) la terapia combinada ambrisentan + tadalafil reduce en 50% las hospitalizaciones de pacientes en estados severos de la enfermedad, en clases funcionales III y IV.

Un paciente promedio en esas condiciones puede ser hospitalizado hasta cinco veces al año en una unidad de cuidados intensivos (UCI), dado que presentan falla cardíaca y cuadros clínicos severos asociados a la HAPG1, y su estancia en ella puede tomar 30 días en promedio. Esto es, una persona con HAPG1 en estados funcionales III o IV sin tratamiento apropiado consume en promedio 150 días de hospitalización en UCI. No obstante, puesto que no hay estudios acerca del porcentaje de reducción de la hospitalización atribuibles a las terapias bosentan + sildenafil e iloprost + bosentan la reducción de la hospitalización no se tuvo en cuenta en el análisis de impacto presupuestal en los eventos evitados, pues hacerlo asume que las otras terapias no tienen tal efecto, aun cuando no sabe si ello es cierto o no. Una consecuencia de esto es que adicionar la reducción de hospitalizaciones de la terapia ambrisentan + tadalafil sin hacer lo propio con las otras dos terapias sobreestima su capacidad relativa de reducción de costos.

Tabla 12. Precio por mg de las tecnologías bajo análisis
(En COP de 2014)

Medicamento	Forma Farmacéutica	Mínimo	Promedio	Máximo	Regulado
Bosentan	Tableta	1.225	1.264	1.267	1.267
Sildenafil	Tableta	9,7	26,9	48,1	NA
Ambrisentan	Tableta	22.413	22.927	23.850	25.828
Tadalafil	Tableta	1.222	1.343	1.470	NA
Iloprost a/	Inhalador	6.765	6.765	6.765	7.160

Fuente: elaboración propia con base en precios reportados por SISMED.

a/ Precio por mcg.

Dadas las dosis y precios por unidad de los medicamentos, en la Tabla 13 se presentan los costos promedio de las terapias combinadas.

Tabla 13. Costo promedio dosis diaria de las tecnologías bajo análisis
(En COP de 2014)

	Principales		Complementarios		Total	
	Ambrisentan	Iloprost	Taladafil	Bosentan a/ Sildenafil		
Bosentan + Sildenafil				315.972	1.613	317.584
Ambrisentan + Taladafil	161.590		53.723			215.313
Bosentan + Iloprost		202.952		315.972		518.924

Fuente: elaboración propia con base en la Tabla 12 y precios reportados por SISMED.

a/ Bosentan es principal en la terapia bosentan + sildenafil y es complementaria en la terapia iloprost + bosentan.

Modelo

2.7. Datos del modelo

El Manual para la Elaboración de Análisis de Impacto Presupuestal del IETS propone que se pueden plantear escenarios por adopción de la tecnología o por participación en el mercado. En presente estudio se acoge la prescripción de los escenarios con base en la participación de mercado del medicamento en razón de que las tres terapias combinadas son alternativas toda vez que puede administrarse a subconjuntos distintos de pacientes, dependiendo del criterio del médico al abordar el tratamiento. Los escenarios se elaboran a partir de la participación en el mercado y de acuerdo con la experiencia de los expertos clínicos consultados acerca de la utilización de los medicamentos bajo estudio en el tratamiento de HAPG1 y con la información efectiva de SISMED.

2.8. Escenarios

Para la construcción de escenarios resulta importante conocer la participación actual en el mercado de los medicamentos en estudio. De acuerdo con los expertos consultados para el caso colombiano y de The 2014 Drug Trend Report (20) para el caso de Estados Unidos, la participación actual de las tecnologías de interés para el tratamiento de HAPG1 se presentan en la Tabla 14. Nótese que en los perfiles de utilización de los medicamentos difiere en los dos países aunque sildenafil es la tecnología de mayor uso tanto en Colombia como en Estados Unidos. Los escenarios construidos se basan en estas participaciones de mercado y consideraciones de efectividad relativa y antigüedad de las tecnologías en el mercado.

Tabla 14. Participación en el mercado de las tecnologías bajo análisis, 2014.

Tecnologías	Actual Colombia a/ (%)	Actual Estados Unidos (%)
Sildenafil	80	40
Bosentan	19	15
Ambrisentan	12	12
Iloprost	70	N.D.
Tadalafil	N.D.	25
Otros	0	8

Fuente: elaboración propia con base en expertos consultados y (20).

a/ Los porcentajes no suma 100% debido a que hay la posibilidad de uso combinado.

Un primer escenario considera que i) debido a su forma de administración nebulizada la terapia con iloprost no es más efectiva para el tratamiento de HAPG1 que bosentan o ambrisentan, ii) dado que la terapia combinada ambrisentan + tadalafil reduce en 50% las hospitalizaciones y es efectiva en el tratamiento de los síntomas de la HAPG1, iii) ambrisentan es la tecnología más barata en el mercado y iv) el sistema de salud en Colombia viene ganando eficiencia en cuanto a menores barreras de acceso y mejores prácticas clínicas, en el primer escenario la participación de mercado de iloprost se reduce significativamente mientras que ambrisentan gana espacio y bosentan disminuye ligeramente su participación en el primer año y la conserva en los dos años siguientes debido a que es la tecnología más consolidada en el mercado junto con sildenafil como terapia combinada. A esto hay que añadir que en la práctica la mayoría de los pacientes inician con terapia combinada y con seguridad 100% de ellos hace tránsito a terapia combinada si por alguna razón comenzaron con monoterapia (ver Tabla 15).

En el segundo escenario la participación de mercado de ambrisentan se incrementa de manera pausada y llega a un nivel no superior a la participación de mercado de iloprost, que mantiene un segmento importante del mercado como consecuencia de la fuerte formulación de ese medicamento, acorde con el hecho de que Colombia es el segundo formulador mundial de iloprost y hay cierto sobreconsumo de ese fármaco en el país de acuerdo con Dueñas y colaboradores (estudio por publicar, consúltese el Reporte de Participación de 29 de octubre de 2015). En este escenario bosentan conserva su participación de mercado inalterada dada su comprobada efectividad en el tratamiento de HAPG1 y a que es la tecnología más antigua y conocida en el mercado. Puede argumentarse que la forma en que ambrisentan gana participación de mercado refleja el hecho de que en Colombia esa es una tecnología nueva, a la existencia de barreras al acceso al tratamiento farmacológico y de otros procedimientos clínicos necesarios para el manejo de HAPG1, a la brecha temporal entre diagnóstico y tratamiento, al retraso en el suministro de medicamentos, etc. pese a que es la tecnología más barata en el mercado (ver Tabla 15).

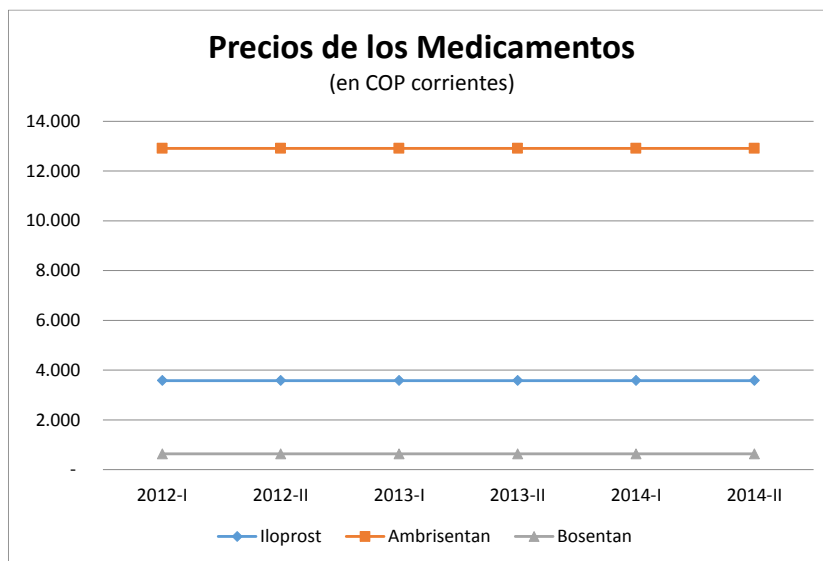
Tabla 15. Escenarios de adopción de las tecnologías bajo análisis

	Escenario 1 (%)		
Tecnologías	Año 1	Año 2	Año 3
Bosentan	20	15	15
Ambrisentan	40	55	65
Iloprost	40	30	20
	Escenario 2 (%)		
Tecnologías	Año 1	Año 2	Año 3
Bosentan	20	20	20
Ambrisentan	10	25	35
Iloprost	70	55	45

Fuente: elaboración propia.

Estos escenarios resultan razonables a la luz de la tendencia constante de los precios de las tecnologías principales del AIP como resultado de su control desde hace varios años por parte de la Comisión de Regulación de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. Tal y como puede verse en el Gráfico 1, el precio semestral por mg en el caso de bosentan y ambrisentan y del mcg para iloprost se ha mantenido invariable en términos corrientes en el periodo 2012-2014.

Gráfico 1.



Fuente: elaboración propia con base en SISMED.

Por último, la Tabla 16 presenta los parámetros utilizados en el análisis de impacto presupuestal de la tecnologías.

Tabla 16. Parámetros del modelo

Población Objetivo:	852 casos	
Costo total tratamiento actual (por persona al año en promedio en COP de 2014):	Bosentan:	115.340.000
	Sildenafil:	591.300
Costo total tratamiento nuevo (por persona al año en promedio en COP de 2014):	Ambrisentan:	58.981.463
	Tadalafil:	19.607.800
	Iloprost:	74.076.969

Fuente: elaboración propia.

3. Resultados

El costo de la tecnología actual de la terapia combinada bosentan + sildenafil, es de 98.773 millones COP en el año base. Bajo el escenario 1 descrito en la Tabla 15, el costo de adopción de las terapias combinadas nuevas analizadas, ambrisentan + tadalafil e iloprost + bosentan, implica un esfuerzo financiero adicional de 12.318 millones COP, mientras que bajo el escenario 2 el esfuerzo adicional es de 40.645 millones COP, es decir, 3.3 veces más. Para el segundo año el esfuerzo adicional requerido decrece con relación al año 1 ubicándose en 2.734 y de 3.071 millones COP en los escenarios 1 y 2 respectivamente. En el tercer año el impacto adicional se incrementa en 3.215 y 7.055 millones COP en cada caso (ver Tabla 17).

Tabla 17. Resultados del análisis de impacto presupuestal de la adopción de las terapias combinadas para el tratamiento de HAPG1
(En COP de 2014 ajustados por inflación)

Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 1	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 1
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%
\$ 12.317.749.870,80	\$ 40.645.311.460,50
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 2	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 2
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 85%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%
\$ 2.734.068.664,10	\$ 3.070.542.499,38
Impacto Presupuestal (Escenario 1) AÑO 3	Impacto Presupuestal (Escenario 2) AÑO 3
Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 85%	Escenario donde la(s) tecnologías nueva tienen una participación del mercado del 80%
\$ 3.215.265.192,81	\$ 7.054.668.536,56

Fuente: elaboración propia con base en plantilla de análisis de impacto presupuestal IETS.

Dado el significativo esfuerzo financiero implicado por estos resultados y teniendo en cuenta que la HAPG1 es un enfermedad rara y su tratamiento en la actualidad se orienta a terapias combinadas de dos, tres, cuatro y hasta cinco medicamentos simultáneamente, terapias de cuya efectividad relativa aún no se tiene plena claridad, se recomienda realizar un estudio de evaluación económica de costo-efectividad de las tecnologías involucradas en el tratamiento de la HAPG1 (bosentan, ambrisentan, macitentan, epoprostenol sódico, treprostinil, iloprost, beraprost sódico, citrato de sildenafil, tadalafil, riociguat, etc.) en terapias combinadas, para determinar su costo-efectividad relativa a la luz de la evidencia disponible. Ello resulta indicado considerando los efectos que tendría no sólo en la financiación del tratamiento de la HAPG1, sino también de otras condiciones.

Referencias bibliográficas

1. Acosta Reyes JL, Vanegas Escamilla EP, Mendoza Beltrán F, Díaz GF. Efectividad y seguridad del ambrisentan en pacientes con hipertensión pulmonar grupo 1.
2. Actelion Pharmaceuticals Ltd. Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) [Internet]. 2013 [cited 2015 May 30]. Available from: <http://www.pah-info.com/>
3. Fundación Colombiana de Hipertensión Pulmonar. Tratamientos para Hipertensión Pulmonar [Internet]. [cited 2015 Jul 9]. Available from: <http://www.hipertension-pulmonar.org/index.html>
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Drugs for Pulmonary Arterial Hypertension: Comparative Efficacy, Safety, and Cost-Effectiveness [Internet]. 2015. Available from: https://www.cadth.ca/media/pdf/TR0006_PAH_ScienceReport.pdf
5. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016 Jan 1;37(1):67–119.
6. Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velázquez Martín MT, Tello de Meneses R, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez J, et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(02):194–210.
7. Task Force Members, Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009 Oct 2;30(20):2493–537.
8. Dardi F, Manes A, Palazzini M, Bachetti C, Mazzanti G, Rinaldi A, et al. Combining bosentan and sildenafil in pulmonary arterial hypertension patients failing monotherapy: real-world insights. *Eur Respir J*. 2015 Aug;46(2):414–21.
9. Sitbon O, Jais X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*. 2014 Jun 1;43(6):1691–7.

10. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec;62(25):D60–72.
11. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension: Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation*. 2008 Jun 10;117(23):3010–9.
12. EMC. Volibris - Summary of Product Characteristics (SPC) - (eMC) [Internet]. [cited 2015 Jul 9]. Available from: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/20848>
13. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani H-A, Hoeper MM, McLaughlin VV, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2015 Aug 27;373(9):834–44.
14. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3792–800.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May;173(9):1023–30.
16. Hoeper MM. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006 Oct 1;28(4):691–4.
17. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized Study of Adding Inhaled Iloprost to Existing Bosentan in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Dec;174(11):1257–63.
18. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. Pharmacologic Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST J*. 2014 Aug 1;146(2):449.
19. Waxman AB, Zamanian RT. Pulmonary Arterial Hypertension: New Insights Into the Optimal Role of Current and Emerging Prostacyclin Therapies. *Am J Cardiol*. 2013 Mar;111(5):1A – 16A.
20. The Express Scripts Lab. The 2014 Drug Trend Report [Internet]. 2015. Available from: <http://lab.express-scripts.com/drug-trend-report>

Anexos

- Archivo en Access con la plantilla AIP diligenciada.
- Archivo en Excel con consultas en Sismed y estimación de costos promedios (Anexo 1 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Archivos en Excel con la información de los costos de procedimientos si aplica (Anexo 2 del manual de elaboración de análisis de impacto presupuestal IETS).
- Informe de reunión de expertos (de acuerdo al manual de procesos participativos IETS).
- Los demás que el investigador considere necesarios.

Formato de reporte de información de medicamentos – SISMED.

Anexo 1. Formato para el reporte de información de precios de medicamentos - SISMED

La siguiente información deberá diligenciarse de acuerdo a la información extraída de los reportes de SISMED

Nombre	Concentración y forma farmacéutica	CUM	% por unidades reportadas	Posología		Total mg g, UI o mg/mL por presentación	Valor mínimo ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor promedio ponderado mg g, UI o mg/mL	Valor máximo ponderado mg g, UI o mg/mL	Circular	Valor mínimo dosis	Valor promedio dosis	Valor máximo dosis	Valor mínimo anual	Valor promedio anual	Valor máximo anual
				Dosis (mg, g, UI o mg/mL diarios)*	Cantidad anual (mg, g, UI o mg/mL)**											

* Especificar en cual unidad (mg, g, UI o mg/mL), esta expresada la dosis

**Sumatoria de dosis diarias al año requerido para el tratamiento



Instituto de Evaluación
Tecnológica en Salud



Autopista Norte #118-30, oficina 201
Bogotá D.C.



contacto@iets.org.co



www.iets.org.co



[ietscolombia](#)



[ietscolombia.blogspot.com](#)



[@ietscolombia](#)
