



**Análisis de costo utilidad del uso de triple terapia con selexipag, macitentan y tadalafilo para el tratamiento de hipertensión pulmonar grupo 1 en adultos en clase funcional II Y III de la enfermedad comparado con el uso de terapia doble con macitentan y tadalafilo**

Nathaly Stephany Rodríguez Peña

Oscar Alejandro Rodríguez Peña

Monografía presentada para optar al título de Especialista en Evaluación Económica en Salud

Asesor

Angelica Ordoñez, Magíster (MSc) en Economía

Universidad de Antioquia

Facultad de Ciencias Económicas

Especialización en Evaluación Económica en Salud

Medellín, Antioquia, Colombia

2023

<b>Cita</b>	(Rodríguez Peña & Rodríguez Peña, 2023) (1)
<b>Referencia</b>	(1) Rodríguez Peña, N.S, & Rodríguez Peña, O. A. (2023). <i>Análisis de costo utilidad del uso de triple terapia con selexipag, macitentan y tadalafilo para el tratamiento de hipertensión pulmonar grupo 1 en adultos en clase funcional II y III de la enfermedad comparado con el uso de terapia doble con macitentan y tadalafilo</i> [Trabajo de grado especialización]. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.



Especialización en Evaluación Económica en Salud, Cohorte III.



Centro de Documentación Economía

**Repositorio Institucional:** <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - [www.udea.edu.co](http://www.udea.edu.co)

**Rector:** John Jairo Arboleda Céspedes.

**Decano/Director:** Jair Albeiro Osorio Agudelo.

**Directora del programa:** Paula Andrea Castro Garcia.

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

## Resumen

**Introducción:** La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico altamente incapacitante, es una enfermedad huérfana cuya prevalencia en el mundo se estima en ~1% de la población, el grupo 1 de la enfermedad es el grupo al que se han orientado los principales avances en términos terapéuticos en su mayoría costosos representando un impacto importante en los recursos de los sistemas de salud.

**Objetivo:** Estimar la relación de costo utilidad del uso de triple terapia (selexipag, macitentan y tadalafilo) comparado con el uso de doble terapia (macitentan y tadalafilo) en pacientes adultos con hipertensión pulmonar grupo 1 clase funcional II y III desde la perspectiva del aseguramiento público en Colombia.

**Materiales y métodos:** Se diseñó un modelo de Márkov que utilizó las probabilidades de progresión de la enfermedad entre clases funcionales con un horizonte temporal de la expectativa de vida de los pacientes (25 años). Las ponderaciones de utilidad se obtuvieron de la literatura al igual que las probabilidades entre clases funcionales, la identificación de las actividades descritas para la atención de pacientes se obtuvo de la consulta de guías internacionales y estudios colombianos y los costos de las bases de datos de UPC y SISMED.

**Resultados:** Se encuentra que el costo incremental para la triple terapia con selexipag es de \$3.177.593.678 respecto a una efectividad incremental de disminuida en 0,4 AVAC para la triple terapia; respecto a los análisis de sensibilidad, se concluye también que las probabilidades de costo efectividad con la doble terapia son del 100%.

**Conclusión:** La alternativa de tratamiento con doble terapia es dominante respecto a la triple terapia con selexipag.

*Palabras clave:* hipertensión pulmonar, triple terapia, selexipag, macitentan, costo utilidad.

### **Abstract**

**Introduction:** Pulmonary hypertension is a highly disabling pathophysiological disorder, it is an orphan disease whose prevalence in the world is estimated at ~1% of the population, group 1 of the disease is the group to which the main advances in therapeutic terms have been oriented, most of which are expensive, representing a significant impact on the resources of the health systems.

**Objective:** To estimate the cost-utility relationship of the use three drug therapy whit selexipag, macitentan and tadalafil compared to the use of dual therapy whit macitentan and tadalafil in adult patients whit pulmonary hypertension group 1 functional class II and III from the perspective of public insurance in Colombia.

**Materials and methods:** A Markov model was designed that used the probabilities of disease progression between functional classes whit a time horizon of a lifetime (25 years). The utility weights were obtained from the literature as well as probabilities between functional classes, the identification of activities of patient care was obtained from the internacional guidelines and Colombian studies and the costs from the UPC data and SISMED.

**Results:** It is found that the incremental cost for triple therapy with selexipag is \$3,177,593,678 compared to an incremental effectiveness of decreased by 0.4 QALYs for triple therapy; Regarding the sensitivity analyses, it is also concluded that the probabilities of cost effectiveness with dual therapy are 100%.

**Discussion:** The treatment alternative with dual therapy is dominant compared to triple therapy with selexipag.

*Keywords:* pulmonary hypertension, triple therapy, selexipag, macitentan, cost utility.

## Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es un trastorno fisiopatológico que puede involucrar múltiples condiciones clínicas cardiovasculares y respiratorias, se define por una presión arterial pulmonar media (PAPm)  $>20$  mmHg en reposo. Esta enfermedad se categoriza en varios grupos siendo la hipertensión pulmonar grupo 1 (HPG1) la categoría en la que se han centrado los mayores avances terapéuticos englobando la HP idiopática, hereditaria, la asociada al uso de ciertos medicamentos o sustancias, entre otras más.

La clase funcional de la OMS es uno de los predictores más fuertes, tanto en el diagnóstico como en el seguimiento y es uno de los indicadores más alarmantes de la progresión de la enfermedad, se clasifica de I a IV siendo la primera la menos sintomática y la última en la que se presentan más síntomas y con mayor intensidad<sup>1</sup>.

En Colombia de acuerdo con la revisión de sistemática realizada por el IETS se calculó la prevalencia de la enfermedad en pacientes grupo 1 en el país en 15 casos por millón para hombres y 50 casos por millón para mujeres, de los cuales el 85% de los casos se encontraban en las clases funcionales II y III<sup>2</sup>.

Dadas las actualizaciones en las recomendaciones de las guías de tratamiento de esta enfermedad y el impacto que puede producir en los recursos de los sistemas de salud pues su tratamiento demanda altos recursos, es importante evaluar el uso de adicionar una nueva tecnología como selexipag a la terapia, quien a diferencia de los demás medicamentos no está incluido en el plan de beneficios en salud.

Selexipag y su metabolito activo son agonistas selectivos del receptor de prostaciclina, provocan un efecto vasodilatador, así como efectos antiproliferativos y antifibróticos<sup>3</sup>. En Colombia en el año 2021 el INVIMA le otorgó registro sanitario al medicamento para el tratamiento de la HPG1 en pacientes adultos clase funcional II y III para reducir la progresión de la enfermedad y reducir el riesgo de hospitalización<sup>4</sup>. Se recomienda iniciar con una dosis de 200mcg dos veces al día e ir titulando semanalmente hasta una dosis tolerada máximo de 1600mcg dos veces por día, de acuerdo con el estudio Grifon el 41,3% de los pacientes alcanzaron esta última dosis<sup>5</sup>.

Macitentan es un antagonista potente de los receptores de la endotelina (ERA) receptores que median mecanismos de vasoconstricción y fibrosis, la dosis a administrar del medicamento es de 10mg día<sup>6</sup>. Se utiliza en el tratamiento de HPG1 en pacientes con clase funcional II y III de la OMS<sup>7</sup>.

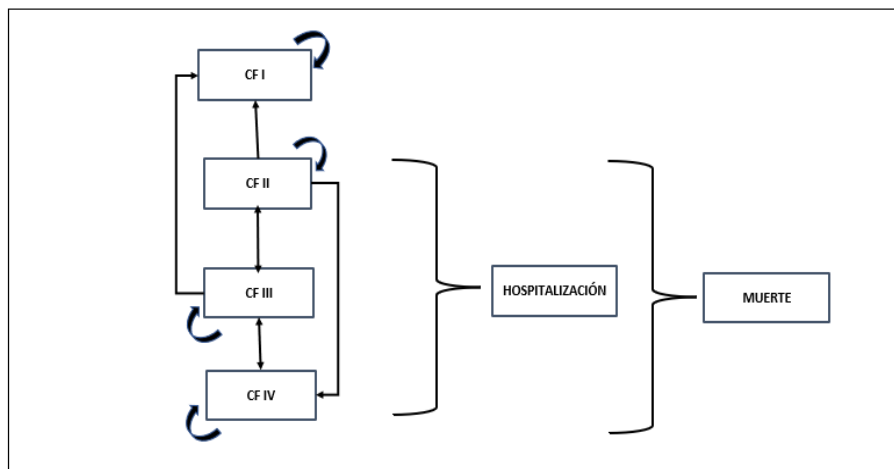
Tadalafilo es un inhibidor de fosfodiesterasa que ayuda a relajar los vasos sanguíneos que se encuentran alrededor de sus pulmones, mejorando el flujo de sangre en ellos. El resultado de esto es una mejor capacidad para realizar actividad física. La dosis habitual usada en HP es de 2 comprimidos de 20 mg tomados una vez al día. Debe tomar los dos comprimidos al mismo tiempo, uno detrás del otro<sup>8</sup>.

### **Metodología**

Se realizó un estudio de costo utilidad del uso de la triple terapia con Selexipag, macitentan y tadalafilo comparado con el uso de doble terapia con Macitentan y tadalafilo, para el tratamiento de HPG1 en adultos con clases funcionales II y III de la OMS, desde la perspectiva del asegurador colombiano a un horizonte temporal de la expectativa de vida de los pacientes, la evaluación incluyó solo costos directos sanitarios. La tasa de descuento usada es el 5% anual.

### **Modelo de decisión**

Se construyó un modelo de Márkov utilizando para la simulación de datos en Microsoft Excel. La edad de ingreso al modelo es de 52 años en un horizonte temporal de la expectativa de vida de los pacientes (25 años). Se analizaron ciclos semestrales con una tasa de descuento del 5% anual. En el modelo todos los pacientes inician en clase funcional II o III con alguna de las dos terapias evaluadas sin haber recibido previamente ningún tratamiento para esta enfermedad, de allí en el siguiente ciclo, los pacientes pueden pasar a clase funcional I, permanecer en la clase funcional II o pasar a la clase funcional III (CF III), así mismo en el estado CF III los pacientes pueden permanecer en el o seguir avanzando hasta la CF IV, en donde a los pacientes requerirían del uso de un análogo de prostaciclina más doble terapia. Finalmente, todos los individuos pueden ser hospitalizados y/o morir en los estados de salud de las clases funcionales II a IV (figura 1).

**Figura 1. Modelo de Márkov.**

**CF:** Clase funcional

**Fuente:** Elaboración propia

### Insumos del modelo

- **Probabilidades**

Luego de realizar búsqueda sistemática de la literatura en las bases de datos de Pubmed, Chocrane y Embase (anexo1), se tomaron las probabilidades de transición entre clases funcionales, hospitalización, muerte y evento adverso (infección respiratoria) indicadas en el estudio Triton<sup>9</sup> relacionadas en la Tabla 1. Adicionalmente, se consideraron muertes por otras causas reportadas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE)<sup>10</sup>.

**Tabla 1. Probabilidades de transición, hospitalización y muerte.**

		Semana 26				Hospitalización	Muerte	Evento Adverso
		FC I	FC II	FC III	FC IV			
<b>Triple terapia inicial</b> N = 123	<b>FC I</b>	100%	0%	0%	0%	14 (11.4%)	2 (1.6%)	18 (15.1%)
	<b>FC II</b>	26%	70%	0%	4%			
	<b>FC III</b>	8%	52%	40%	0%			
	<b>FC IV</b>	0%	0%	100%	0%			
<b>Doble terapia inicial</b> N = 124	<b>FC I</b>	100%	0%	0%	0%	34 (27.4%)	9 (7.3%)	10 (7.9%)
	<b>FC II</b>	13%	78%	9%	0%			
	<b>FC III</b>	4%	58%	37%	1%			
	<b>FC IV</b>	20%	0%	40%	40%			

Datos en n y (%)

FC: Clase funcional; Fuente: Elaboración propia.

- **Ponderaciones de utilidad**

Las ponderaciones de utilidad fueron tomadas del estudio realizado por Keogh et al. 2007<sup>11</sup>, quienes aplicaron el instrumento SF-36 en pacientes de con HP idiopática o asociada a enfermedad de tejido conectivo, pertenecientes al grupo 1 y se incluyeron las ponderaciones para el evento adverso de los estados de salud No infección<sup>12</sup> y con Infección respiratoria.<sup>13,14</sup>

**Tabla 2. Ponderaciones de utilidad.**

CF I	CF II	CF III	CF IV	No Infección 0.870
0.73 (±0.09)	0.67 (±0.10)	0.60 (±0.10)	0.52 (±0.09)	Infección Resp. 0.8649

Datos en AVACF: Clase funcional

Fuente: Elaboración propia

- **Costos**

Se midieron los costos directos sanitarios para la atención de los pacientes, la identificación de las actividades generadoras de costos y sus frecuencias se obtuvieron de la revisión de la guía para el diagnóstico y tratamiento de HP de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea 2022<sup>1</sup> y literatura colombiana con el estudio de Londoño et al<sup>15</sup> (anexo 2).

Para la valoración monetaria se consultó el costo medio de la última base de datos del estudio de suficiencia de la UPC publicada por el Ministerio<sup>16</sup>, ajustando los valores a pesos 2022. Para los medicamentos se utilizó la base de datos de SISMED<sup>17</sup> del periodo 2022 y se calculó el valor del medicamento por unidad mínima de concentración teniendo en cuenta únicamente las ventas de transacciones primarias del canal institucional (Ver Tabla 3 y Tabla 4).

**Tabla 3. Costos medio por año de servicios.**

	AMBULATORIO COSTO MEDIO			HOSPITALARIO COSTO MEDIO	
	CF I	CF II Y III	CF IV	CF II Y III	CF IV
<b>Consultas</b>	\$ 548.695	\$ 1.058.915	\$ 1.867.339	\$ 765.689	\$ 797.638
<b>Imágenes y ayudas diagnósticas</b>	\$ 1.337.967	\$ 1.566.516	\$ 1.767.127	\$ 790.332	\$ 1.415.948
<b>Laboratorios y otras</b>	\$ 504.947	\$ 831.431	\$ 1.450.963	\$ 904.175	\$ 1.190.176
<b>Estancia</b>				\$ 8.938.500	\$ 16.690.147
<b>Proced catéter</b>					\$ 1.896.546
<b>Medicamentos (Doble terapia + kit Prostaciclina)</b>			\$ 581.897.580		\$ 88.871.633
<b>Total</b>	\$ 2.391.609	\$ 3.456.863	\$ 586.983.009	\$ 11.398.695	\$ 110.862.087



**Tabla 4. Costo medio por año de medicamentos.**

Código ATC	Principios activos	Vía de administración	Esquema de dosificación (literatura)	Mg totales año	Tiempo de duración del tratamiento	Costo mínimo (año)	Costo Promedio (año)	Costo máximo (año)
C02KX04	MACITENTAN	ORAL	10MG DIA	3.650	1 año	\$ 67.258.412	\$ 73.224.773	\$ 81.780.316
G04BE08	TADALAFIL	ORAL	40MG DIA	14.400	1 año	\$ 4.028.426	\$ 4.196.860	\$ 4.743.441
B01AC27	SELEXIPAG	ORAL	Dosis de mantenimiento: 1600mg dos veces al día	1.152.000	1 año	\$ 224.369.145	\$ 224.369.145	\$ 224.369.145

### Resultados

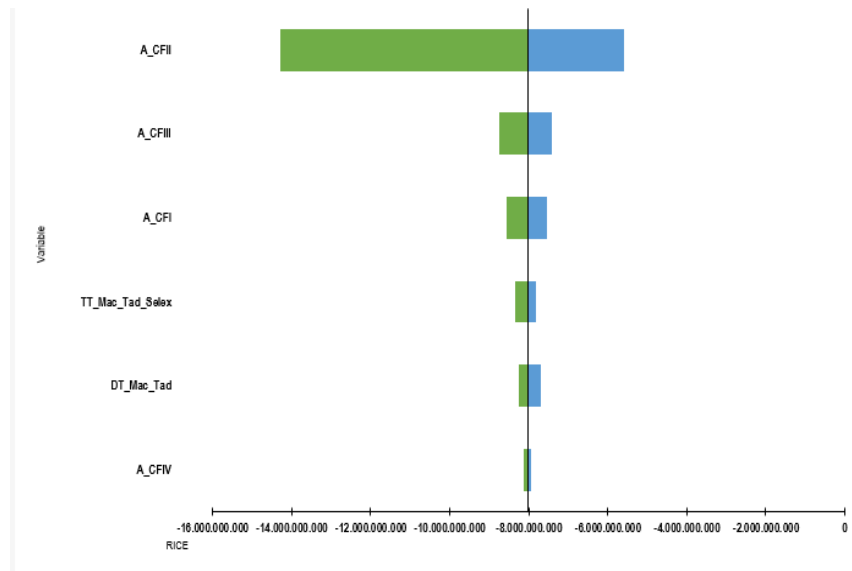
La tabla 5 muestra los resultados de la razón costo incremental del caso base, en donde se observa que la triple terapia es una alternativa dominada por la doble terapia al ser menos efectiva y más costosa, pues se puede evidenciar que se obtienen más AVAC con la doble terapia, teniendo una efectividad incremental de 0,4 AVAC adicionales, respecto a los costos estimados de la triple terapia, se encuentra para los AVAC reportados un costo incremental de \$3.177.593.678, lo cual afirma el carácter dominante de la doble terapia.

**Tabla 5. Razón costo incremental caso base.**

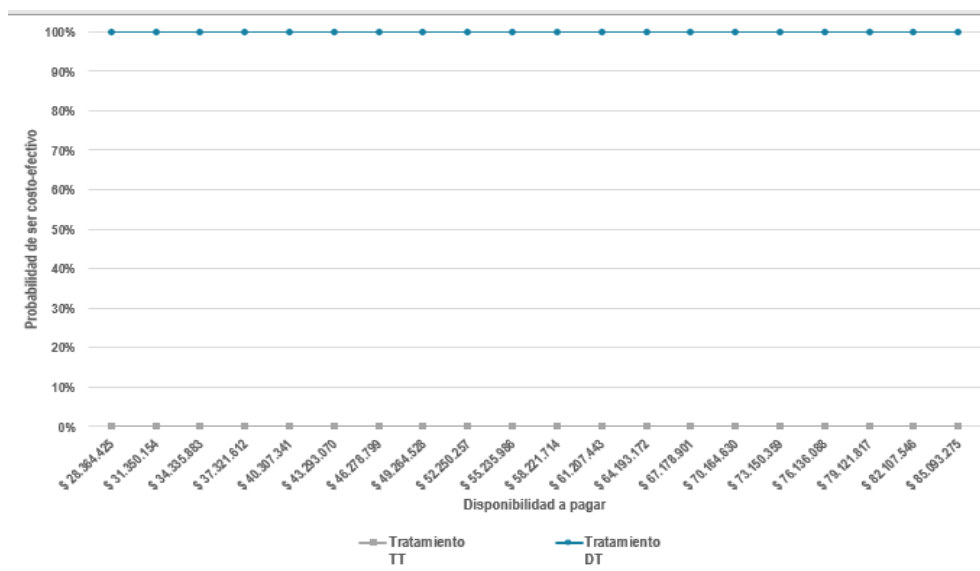
Alternativas	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Costos Esperados	Costo Incremental	RICE
<b>Doble terapia</b>	17,07		\$ 1.146.436.175		
<b>Triple terapia</b>	16,68	-0,40	\$ 4.324.029.853	\$ 3.177.593.678	-\$ 8.030.154.523

### Análisis de sensibilidad determinístico

Para el análisis de sensibilidad determinístico, se utilizó un diagrama de tornado (figura 2.) en el cual se observa que el parámetro con mayor impacto sobre los resultados del modelo es los AVAC de la clase funcional II al presentar mayor variabilidad frente a las demás variables incluidas.

**Figura 2. Diagrama de tornado análisis de sensibilidad determinístico.**

Respecto al análisis de sensibilidad probabilístico, se realizaron 1000 simulaciones, la curva de aceptabilidad también muestra que el tratamiento con la doble terapia en todos los escenarios de disponibilidad a pagar es dominante respecto a la triple terapia con el medicamento selexipag.

**Figura 3. Curva de aceptabilidad análisis de sensibilidad probabilístico.**

## Discusión

Respecto a las probabilidades de hospitalización y muerte se encuentra que hay diferencias que favorecen a la triple terapia, sin embargo, no son tan significativas; al comparar los beneficios obtenidos con la triple terapia y adicionarlos se encuentra que los costos del tratamiento son mucho más altos con un costo adicional de \$224.369.144; Este aumento es debido al alto costo del medicamento selexipag, al adicionarlo a la doble terapia instaurada.

Con respecto a los análisis de sensibilidad determinístico, se puede ver cómo hay mejores desenlaces en salud de la terapia sin adicionar el selexipag, lo cual se puede ver en especial en los AVAC para la CF II.

## Evaluación de escenarios

Se realizó una evaluación que consta de una modificación al modelo en otro escenario diferente para evaluar el comportamiento respecto a la triple terapia.

Se consideró que el modelo empieza en la clase funcional II y la enfermedad sigue su curso sin tener en cuenta los costos considerados para la clase funcional I, ya que al compararlo con otros estudios como el reporte de farmacoeconomía de selexipag<sup>18</sup> hecho por la agencia de drogas y tecnologías en salud canadiense, estos no incluyen la clase funcional 1 en su modelo de evaluación siendo una de las principales diferencias con el modelo aquí propuesto

**Tabla 6. Razón costo incremental caso supuesto sin CFI.**

Alternativas	Efectividad Esperada	Efectividad Incremental	Costos Esperados	Costo Incremental	RICE
<b>Doble terapia</b>	3.14		\$ 1.120.659.860		
<b>Triple terapia</b>	2.54	-0,60	\$ 4.294.476.669	\$ 3.173.816.809	-\$ 5.294.928.889

Se evidencia que en este escenario que los resultados siguen mostrando a la doble terapia como tecnología dominante.

Al realizar la comparación de los resultados del estudio con otras evaluaciones económicas consultadas, se obtiene que en varias de ellas el medicamento selexipag no es la opción más costo efectiva al realizar la comparación con monoterapia con ricioguat, estudio realizado en republica checa; en comparación con iloprost (estudio realizado en España), a pesar de que se pueden resaltar beneficios de efectividad, seguridad, estos no son tan significativos el costo del tratamiento es mayor respecto al uso del iloprost; cabe resaltar que las poblaciones de los estudios consultados son diferentes a los de este estudio<sup>19,20</sup>.

Respecto a las limitaciones del estudio, tenemos que está limitado a las combinaciones de medicamentos específicas para la doble terapia y la población seleccionada, es posible que los resultados varíen; sin embargo, este estudio aporta un punto de partida respecto a la importancia de evaluar las diferentes alternativas terapéuticas para hipertensión pulmonar, teniendo en cuenta los costos de los tratamientos también y no solo su efectividad.

### **Conclusión**

Basados en los resultados de la RICE obtenida y los análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos, y siguiendo el curso natural del modelo para la hipertensión pulmonar se concluye que el adicionar el medicamento selexipag en un tratamiento como triple terapia, no es costo efectivo, al respecto también se concluye que la doble terapia es la alternativa dominante.

### **Declaración de originalidad, conflictos de interés y financiación.**

Los autores del presente manuscrito declaramos que este es un trabajo original, que se ha desarrollado como parte de la especialización en Evaluación Económica de la Salud de la Universidad de Antioquia. Declaramos que no tenemos ningún tipo de conflicto de interés y que la financiación del proyecto fue de origen propio.

## Referencias

1. Marc Humbert, e. a. (7 de Octubre de 2022). Guidelines para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar: Desarrolladas por el grupo de trabajo para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Respiratoria Europea. *European Heart Journal*, 43(38), 3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
2. Romano, G. A., & Rojas, M. (2017). *Análisis de impacto presupuestal de ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, macitentan, riociguat, sildenafil y treprostinil para el tratamiento de pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar Grupo 1 en Colombia*. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá D.C.: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social.
3. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (4 de Noviembre de 2022). *Ficha Técnica de Uptravi comprimidos recubiertos*. Obtenido de [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151083005/FT\\_1151083005.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151083005/FT_1151083005.html)
4. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. (28 de Noviembre de 2022). *Consulta registro sanitario (indicación selexipag)*. Obtenido de [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
5. Coghlan JG, C. R. (s.f.). Targeting the prostacilin pathway whit selexipag in patients whit pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: Insights from the randomized controlled GRIPHON STUDY.
6. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (9 de Abril de 2023). *Ficha Técnica de Macitentan*. Obtenido de [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113893002/FT\\_113893002.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/113893002/FT_113893002.html)
7. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA. (2023 de Abril de 2023). *Consulta Registro sanitario (Indicación Macitentan opsumit)*. Obtenido de [https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](https://consultaregistro.invima.gov.co/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
8. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. (4 de Noviembre de 2022). *Ficha Técnica de Tadalafil*. Obtenido de [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/83006/P\\_83006.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/p/83006/P_83006.html)

9. Chin KM, S. O. (2021). Three-versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 1393-1403.
10. Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). (15 de Febrero de 2023). *Estadísticas vitales censos, demografía y defunciones*. Obtenido de <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/demografia-y-poblacion>
11. Keogh AM, e. a. (2007). Calidad de vida en hipertensión arterial pulmonar: mejora y mantenimiento con bosentan. *Journal de Trasplante de Corazón Pulmón*, 181-187.
12. Luo N, J. J. (2005). Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med Care*, 1078-1086.
13. Bergus GR, W. C. (2008). Do antibiotics affect the quality of life of patients with upper respiratory tract illnesses? It might depend on one's luck. *Internal Journal Clinic practice*, 855 - 859.
14. Johnson FR, B. M. (2000). Willingness to pay for improved respiratory and cardiovascular health: a multiple-format, stated-preference approach. *Health economy Journal*, 295-317.
15. Londoño D, V. C. (2013). Determinación de los costos directos e indirectos en hipertensión pulmonar en Colombia. *Revista Colombiana de pneumología*, 145-156. doi:10.30789/rcneumologia.v25.n3.2013.548
16. Ministerio de salud y protección social. (05 de Marzo de 2023). *Estudios de suficiencia*. Obtenido de <https://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/unidad-de-pago-por-capitacion-upc.aspx>
17. Sistema integral de información de la protección social (SISPRO). (5 de Marzo de 2023). *Sistema de información de precios de medicamentos SISMED*. Obtenido de <https://www.sispro.gov.co>
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (s.f.). *CADTH Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation Selexipag: (Uptravi — Actelion Pharmaceuticals Canada Inc.): Indication: Pulmonary Arterial Hypertension*. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533883/>
19. Eva Ornstová, J. T. (2022). Indirect treatment comparison and cost-minimization analysis of riociguat versus selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension.

*Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, 1269-1275.  
doi:10.1080/14737167.2022.2126833

20. Eros Papademetriou, X. L. (2023). Comparative evaluation of costs and healthcare resource utilization of oral selexipag versus inhaled treprostinil or oral treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *Journal of Medical Economics*, 644-655.  
doi:10.1080/13696998.2023.2204769

## Anexo 1. BUSQUEDA SISTEMATICA DE LA LITERATURA

### Pregunta de investigación (PICOT):

<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>	<b>Outcome</b>
Adultos con hipertensión pulmonar grupo 1 clase funcional II y III.	Doble terapia con Macitentan y taladafil	Triple terapia con Macitentan, taladafil y selexipag	Años de vida ajustados por calidad.

### Palabras clave (términos MeSH y libres)

<b>Población</b>	<b>Intervención</b>	<b>Comparador</b>	<b>Outcome</b>
Hypertension, pulmonary (MeSH)  Pulmonary Arterial hypertension (MeSH)  Pulmonary Heart Disease	Macitentan  Taladafil	Macitentan  Tadalafil  Selexipag	



## Protocolo de búsqueda

Se realiza la búsqueda en tres bases de datos principales, estos son los resultados por base:

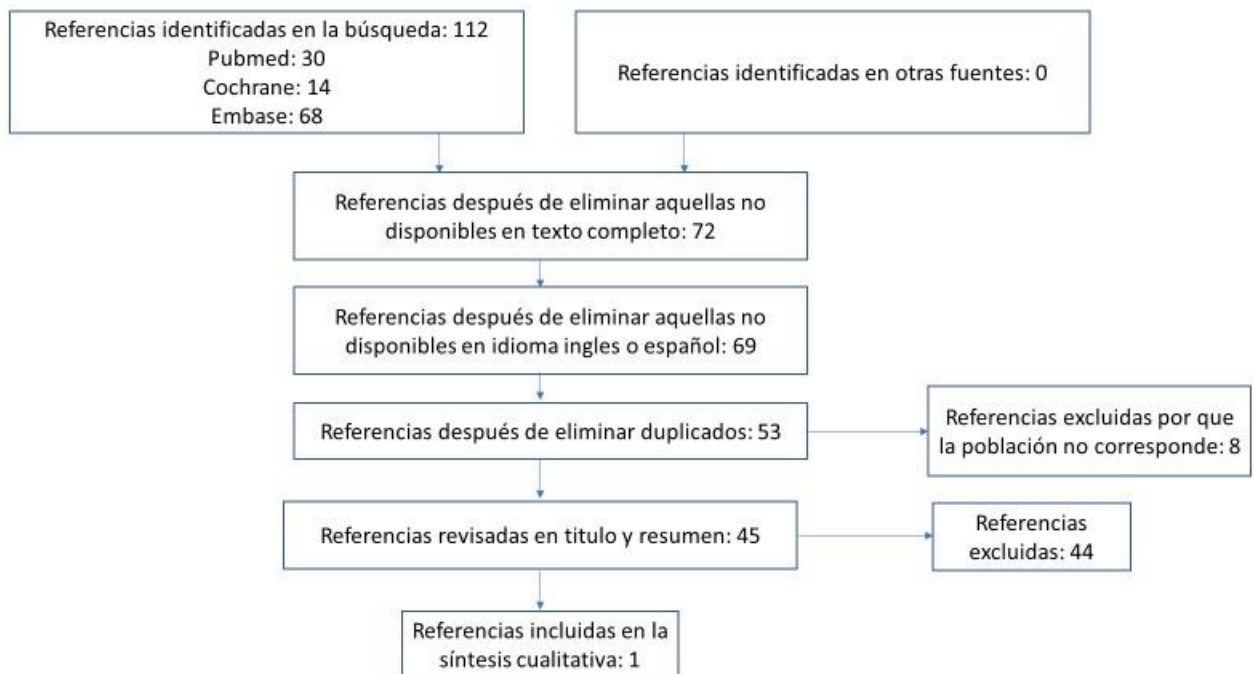
Base de datos	Protocolo de búsqueda	Resultados
PubMed	(((((pulmonary hypertension[MeSH Terms] OR (disease, pulmonary heart[MeSH Terms])) OR (pulmonary hypertension[Title/Abstract])) AND (selexipag[Title/Abstract]) OR (uptravi[Title/Abstract]) AND (macitentan[Title/Abstract]))	30

Base de datos	Protocolo de búsqueda	Resultados
Embase	('pulmonary hypertension'/exp OR 'pulmonary hypertension' OR 'pulmonary hypertension':ab,ti OR 'hypertensive pulmonary vascular disease':ab,ti OR 'lung hypertension':ab,ti) AND selexipag:ab,ti AND macitentan:ab,ti	68

Cochrane protocolo de búsqueda		Resultados
#1	pulmonary hypertension	6660
#2	pulmonary arterial hypertension	2992
#3	#1OR#2	6660
#4	Selexipag	138
#5	Uptravi	6
#6	#4OR#5	138
#7	Macitentan	205
#8	#3AND#6AND#7	14

## Resultados de la búsqueda PRISMA

En total se identificaron 112 artículos relacionados con los términos de búsqueda, inicialmente se eliminan 40 referencias que no se encuentran disponible en texto completo; posteriormente 3 referencias se encontraron en idioma Ruso por tanto también se descartan, 16 referencias se descartan por estar duplicadas dentro de la búsqueda, de las 53 referencias, 8 mas se descartan debido a que la población referenciada en sus estudios no corresponde al alcance de este estudio, como último criterio de exclusión, se encuentra que se excluyen 44 referencias de la síntesis debido a que ni dentro del titulo ni dentro del resumen de dichas referencias, no se encuentran los medicamentos o los esquemas de tratamiento objeto de la revisión.



## Síntesis de resultados

Autor	Población	País	Perspectiv a	Intervenciones	Efectos en salud	Tipo de modelo	Resultados
Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, Hoepfer MM, Martin N, Mathai SC, McLaughlin VV, Perchenet L, Poch D, Saggar R, Simonneau G, Galiè N.	Pacientes de 18 a 75 años diagnosticad os con hipertensión pulmonar grupo 1	USA	Industria farmacéutica	Mostrar la eficacia y seguridad de la triple terapia oral para el tratamiento de Hipertensión pulmonar mediante la combinación macitentan, taladafilo y selexipag	Evitar progresión de la enfermeda d a estado IV o muerte.	Estudio multicéntrico, doble ciego aleatorizado	Los grupos que se compararon no mostraron mejoras significativas en la caminata de seis minutos o en péptido natriurético en la semana 26; la progresión de la enfermedad se redujo con la triple terapia

## Anexo 2. TABLAS DE DETALLE DE COSTOS

TABLA 1 COSTOS CLASE FUNCIONAL I

	CUPS	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	FRECUENCIA%	VALOR UNITARIO UPC	VALOR UNITARIO \$2022	VALOR ESPERADO POR PACIENTE	VALOR MEDIO POR AÑO
<b>CONSULTAS</b>								
Neumología	890371	Numero	2	100%	43.821	47.029	47.029	94.058
Cardiología	890328	Numero	1	100%	43.651	46.846	46.846	46.846
Reumatología	890388	Numero	1	100%	44.935	48.224	48.224	48.224
Medicina General	890301	Numero	4	100%	19.062	20.457	20.457	81.830
Terapia respiratoria	939403	Numero	1	10%	57.862	62.098	6.210	6.210
Oxigenoterapia	939601	Numero	12	20%	85.000	91.222	18.244	218.934
Psicología	890308	Numero	1	30%	35.260	37.841	11.352	11.352
Nutrición	890306	Numero	1	20%	14.739	15.818	3.164	3.164
Otras interconsultas especializadas	890202	Numero	1	100%	35.480	38.077	38.077	38.077
<b>SUBTOTAL CONSULTAS</b>								<b>548.695</b>
<b>IMAGENOLOGIA Y AYUDAS DIAGNOSTICAS</b>								
Ecocardiograma	881202	Numero	2	100%	191.151	205.144	205.144	410.289
Cateterismo cardiaco	372302	Numero	1	30%	1.832.639	1.966.797	590.039	590.039
Test de vasoreactividad	893701	Numero	1	30%	173.756	186.476	55.943	55.943
Rx de torax	871112	Numero	1	100%	30.546	32.782	32.782	32.782
Caminata en 6 min	894402	Numero	2	100%	115.968	124.457	124.457	248.915
<b>SUBTOTAL IMAGENOLOGIA</b>								<b>1.337.967</b>
<b>LABS Y OTROS</b>								
Pulsoximetrías	893812	Numero	2	100%	34.318	36.830	36.830	73.660
Gases arteriales	903839	Numero	1	100%	26.702	28.657	28.657	28.657
Ergoespirometría	894101	Numero	1	10%	215.435	231.206	23.121	23.121
Peptido natriuretico arterial	903065	Numero	2	100%	85.000	91.222	91.222	182.445
Hemograma	902210	Numero	2	100%	15.945	17.112	17.112	34.225
Nitrogeno ureico	903856	Numero	2	100%	6.711	7.202	7.202	14.405
Uroanálisis	907106	Numero	2	100%	6.695	7.185	7.185	14.370
Creatinina	903895	Numero	2	100%	5.548	5.954	5.954	11.908
TGO	903867	Numero	2	100%	8.796	9.440	9.440	18.880
TGP	903866	Numero	2	100%	9.091	9.757	9.757	19.513
Bilirrubina total y directa	903809	Numero	2	100%	9.074	9.738	9.738	19.477
Tiempo de protombina PT	902045	Numero	2	100%	13.975	14.998	14.998	29.996
PTT	902049	Numero	2	100%	15.976	17.146	17.146	34.291
<b>SUBTOTAL LABS Y OTROS</b>								<b>504.947</b>
<b>TOTAL</b>								<b>2.391.609</b>

TABLA 2 COSTOS CLASE FUNCIONAL II Y III AMBULATORIA

AMBULATORIO	CUPS	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	FRECUENCIA %	VALOR UNITARIO UPC	VALOR UNITARIO \$2022	VALOR ESPERADO POR PACIENTE	VALOR MEDIO POR AÑO
<b>CONSULTAS</b>								
Neumología	890371	Numero	4	100%	43.821	47.029	47.029	188.116
Cardiología	890328	Numero	2	100%	43.651	46.846	46.846	93.693
Reumatología	890388	Numero	1	100%	44.935	48.224	48.224	48.224
Medicina General	890301	Numero	6	100%	19.062	20.457	20.457	122.745
Terapia respiratoria	939403	Numero	1	10%	57.862	62.098	6.210	6.210
Oxigenoterapia	939601	Numero	12	50%	85.000	91.222	45.611	547.334
Psicología	890308	Numero	1	30%	35.260	37.841	11.352	11.352
Nutrición	890306	Numero	1	20%	14.739	15.818	3.164	3.164
Otras interconsultas especializadas	890202	Numero	1	100%	35.480	38.077	38.077	38.077
<b>SUBTOTAL CONSULTAS</b>								<b>1.058.915</b>
<b>IMAGENOLOGIA Y AYUDAS DIAGNOSTICAS</b>								
Ecocardiograma	881202	Numero	4	100%	191.151	205.144	205.144	820.577
Cateterismo cardiaco	372302	Numero	1	10%	1.832.639	1.966.797	196.680	196.680
Test de vasoreactividad	893701	Numero	1	10%	173.756	186.476	18.648	18.648
Rx de torax	871112	Numero	1	100%	30.546	32.782	32.782	32.782
Caminata en 6 min	894402	Numero	4	100%	115.968	124.457	124.457	497.830
<b>SUBTOTAL IMAGENOLOGIA</b>								<b>1.566.516</b>
<b>LABS Y OTROS</b>								
Pulsoximetrías	893812	Numero	4	100%	34.318	36.830	36.830	147.321
Peptido natriuretico arterial	903065	Numero	4	100%	85.000	91.222	91.222	364.890
Hemograma	902210	Numero	2	100%	15.945	17.112	17.112	34.225
Nitrogeno ureico	903856	Numero	2	100%	6.711	7.202	7.202	14.405
Uroanálisis	907106	Numero	2	100%	6.695	7.185	7.185	14.370
Creatinina	903895	Numero	2	100%	5.548	5.954	5.954	11.908
TGO	903867	Numero	4	100%	8.796	9.440	9.440	37.760
TGP	903866	Numero	4	100%	9.091	9.757	9.757	39.026
Bilirrubina total y directa	903809	Numero	4	100%	9.074	9.738	9.738	38.953
Tiempo de protombina PT	902045	Numero	4	100%	13.975	14.998	14.998	59.992
PTT	902049	Numero	4	100%	15.976	17.146	17.146	68.582
<b>SUBTOTAL LABS Y OTROS</b>								<b>831.431</b>
<b>TOTAL</b>								<b>3.456.863</b>

TABLA 3 COSTOS CLASE FUNCIONAL II Y III HOSPITALARIO

HOSPITALARIO	CUPS	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	FRECUENCIA %	VALOR UNITARIO UPC	VALOR \$2022	VALOR ESPERADO POR PACIENTE	VALOR MEDIO POR AÑO
<b>ESTANCIA</b>								
Habitacion bipersonal alta complejidad	S11302	DIAS	12	100%	694.066	744.875	744.875	8.938.500
<b>SUBTOTAL ESTANCIA</b>								<b>8.938.500</b>
<b>CONSULTAS</b>								
Neumologia	890371	Numero	12	100%	43.821	47.029	47.029	564.347
Cardiologia	890328	Numero	2	100%	43.651	46.846	46.846	93.693
Terapia respiratoria	939403	Numero	2	50%	57.862	62.098	31.049	62.098
Psicologia	890308	Numero	2	30%	35.260	37.841	11.352	22.705
Otras interconsultas especializadas	890202	Numero	2	30%	35.480	38.077	11.423	22.846
<b>SUBTOTAL CONSULTAS</b>								<b>765.689</b>
<b>IMAGENOLOGIA Y AYUDAS DIAGNOSTICAS</b>								
Ecocardiograma	881202	Numero	2	100%	191.151	205.144	205.144	410.289
Rx de torax	871112	Numero	4	100%	30.546	32.782	32.782	131.128
Caminata en 6 min	894402	Numero	2	100%	115.968	124.457	124.457	248.915
<b>SUBTOTAL IMAGENOLOGIA</b>								<b>790.332</b>
<b>LABS Y OTROS</b>								
Pulsoxiemias	893812	Numero	12	100%	34.318	36.830	36.830	441.963
Gases arteriales	903839	Numero	2	100%	26.702	28.657	28.657	57.313
Ergoespirometria	894101	Numero	1	5%	215.435	231.206	11.560	11.560
Peptido natriuretico arterial	903065	Numero	2	100%	85.000	91.222	91.222	182.445
Hemograma	902210	Numero	4	100%	15.945	17.112	17.112	68.449
Nitrogeno ureico	903856	Numero	4	100%	6.711	7.202	7.202	28.809
Uroanalisis	907106	Numero	4	100%	6.695	7.185	7.185	28.740
Creatinina	903895	Numero	4	100%	5.548	5.954	5.954	23.817
TGO	903867	Numero	1	100%	8.796	9.440	9.440	9.440
TGP	903866	Numero	1	100%	9.091	9.757	9.757	9.757
Bilirrubina total y directa	903809	Numero	1	100%	9.074	9.738	9.738	9.738
Tiempo de protombina PT	902045	Numero	1	100%	13.975	14.998	14.998	14.998
PTT	902049	Numero	1	100%	15.976	17.146	17.146	17.146
<b>SUBTOTAL LABS Y OTROS</b>								<b>904.175</b>
<b>TOTAL</b>								<b>11.398.695</b>

TABLA 4 COSTOS CLASE FUNCIONAL IV AMBULATORIO

AMBULATORIO	CUPS	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	FRECUENCIA %	VALOR UNITARIO UPC	VALOR \$2022	VALOR ESPERADO POR PACIENTE	VALOR MEDIO POR AÑO
<b>CONSULTAS</b>								
Neumología	890371	Numero	6	100%	43.821	47.029	47.029	282.173
Cardiología	890328	Numero	2	100%	43.651	46.846	46.846	93.693
Reumatología	890388	Numero	1	100%	44.935	48.224	48.224	48.224
Medicina General	890301	Numero	12	100%	19.062	20.457	20.457	245.489
Terapia respiratoria	939403	Numero	2	10%	57.862	62.098	6.210	12.420
Oxigenoterapia	939601	Numero	12	100%	85.000	91.222	91.222	1.094.669
Psicología	890308	Numero	1	30%	35.260	37.841	11.352	11.352
Nutrición	890306	Numero	1	20%	14.739	15.818	3.164	3.164
Otras interconsultas especializadas	890202	Numero	2	100%	35.480	38.077	38.077	76.155
<b>SUBTOTAL CONSULTAS</b>								<b>1.867.339</b>
<b>IMAGENOLOGIA Y AYUDAS DIAGNOSTICAS</b>								
Ecocardiograma	881202	Numero	4	100%	191.151	205.144	205.144	820.577
Cateterismo cardiaco	372302	Numero	1	10%	1.832.639	1.966.797	196.680	196.680
Test de vasoreactividad	893701	Numero	1	100%	173.756	186.476	186.476	186.476
Rx de torax	871112	Numero	2	100%	30.546	32.782	32.782	65.564
Caminata en 6 min	894402	Numero	4	100%	115.968	124.457	124.457	497.830
<b>SUBTOTAL IMAGENOLOGIA</b>								<b>1.767.127</b>
<b>LABS Y OTROS</b>								
Pulsoximetrías	893812	Numero	6	100%	34.318	36.830	36.830	220.981
Gases arteriales	903839	Numero	2	100%	26.702	28.657	28.657	57.313
Ergoespirometría	894101	Numero	1	100%	215.435	231.206	231.206	231.206
Peptido natriuretico arterial	903065	Numero	6	100%	85.000	91.222	91.222	547.334
Hemograma	902210	Numero	4	100%	15.945	17.112	17.112	68.449
Nitrogeno ureico	903856	Numero	4	100%	6.711	7.202	7.202	28.809
Uroanálisis	907106	Numero	4	100%	6.695	7.185	7.185	28.740
Creatinina	903895	Numero	4	100%	5.548	5.954	5.954	23.817
TGO	903867	Numero	4	100%	8.796	9.440	9.440	37.760
TGP	903866	Numero	4	100%	9.091	9.757	9.757	39.026
Bilirrubina total y directa	903809	Numero	4	100%	9.074	9.738	9.738	38.953
Tiempo de protombina PT	902045	Numero	4	100%	13.975	14.998	14.998	59.992
PTT	902049	Numero	4	100%	15.976	17.146	17.146	68.582
<b>SUBTOTAL LABS Y OTROS</b>								<b>1.450.963</b>
<b>MEDICAMENTOS</b>								
KIT MANTENIMIENTO TREPROSTINIL 100MG	B01AC21	KIT	11			Valor min 465.467.067	Valor medio 504.475.947	Valor max 518.332.079
MACITENTAN	C02KX04	MG	3650			67.258.412	73.224.773	81.780.316
TADALAFIL	G04BE08	MG	14400			4.028.426	4.196.860	4.743.441
<b>SUBTOTAL MEDICAMENTOS</b>								<b>581.897.580</b>
<b>TOTAL</b>								
								<b>586.983.009</b>
<b>MEDICAMENTOS</b>								
Treprostinil kit de mantenimiento de 100mg	B01AC21	kit	11	100%		Valor Min 465.467.067	Valor Medio 504.475.947	Valor Max 518.332.079
Macitentan	C02KX04	MG	3.650			67.258.412	73.224.773	81.780.316
Tadalafil	G04BE08	MG	14.400			4.028.426	4.196.860	4.743.441
<b>SUBTOTAL MEDICAMENTOS</b>								<b>581.897.580</b>

TABLA 5 COSTOS CLASE FUNCIONAL IV HOSPITALARIO

HOSPITALARIO	CUPS	UNIDAD DE MEDIDA	CANTIDAD	FRECUENCIA %	VALOR UNITARIO UPC	VALOR \$2022	VALOR ESPERADO POR PACIENTE	VALOR MEDIO POR AÑO
<b>ESTANCIA</b>								
Habitacion	S11302	DIAS	24	100%	647.987	695.423	695.423	16.690.147
<b>SUBTOTAL ESTANCIA</b>								<b>16.690.147</b>
<b>CONSULTAS</b>								
Neumologia	890371	Numero	12	100%	43.821	47.029	47.029	564.347
Cardiologia	890328	Numero	2	100%	43.651	46.846	46.846	93.693
Terapia respiratoria	939403	Numero	2	50%	57.862	62.098	31.049	62.098
Psicologia	890308	Numero	2	50%	35.260	37.841	18.921	37.841
Nutricion	890306	Numero	1	10%	14.739	15.818	1.582	1.582
Otras interconsultas especializadas	890202	Numero	2	50%	35.480	38.077	19.039	38.077
<b>SUBTOTAL CONSULTAS</b>								<b>797.638</b>
<b>IMAGENOLOGIA Y AYUDAS DIAGNOSTICAS</b>								
Ecocardiograma	881202	Numero	4	100%	191.151	205.144	205.144	820.577
Cateterismo cardiaco	372302	Numero	1	10%	1.832.639	1.966.797	196.680	196.680
Test de vasoreactividad	893701	Numero	1	10%	173.756	186.476	18.648	18.648
Rx de torax	871112	Numero	4	100%	30.546	32.782	32.782	131.128
Caminata en 6 min	894402	Numero	2	100%	115.968	124.457	124.457	248.915
<b>SUBTOTAL IMAGENOLOGIA</b>								<b>1.415.948</b>
<b>LABS Y OTROS</b>								
Pulsoximetrias	893812	Numero	12	100%	34.318	36.830	36.830	441.963
Gases arteriales	903839	Numero	2	100%	26.702	28.657	28.657	57.313
Ergoespirometria	894101	Numero	1	50%	215.435	231.206	115.603	115.603
Peptido natriuretico arterial	903065	Numero	2	100%	85.000	91.222	91.222	182.445
Hemograma	902210	Numero	8	100%	15.945	17.112	17.112	136.898
Nitrogeno ureico	903856	Numero	8	100%	6.711	7.202	7.202	57.618
Uroanálisis	907106	Numero	8	100%	6.695	7.185	7.185	57.481
Creatinina	903895	Numero	8	100%	5.548	5.954	5.954	47.633
TGO	903867	Numero	1	100%	8.796	9.440	9.440	9.440
TGP	903866	Numero	1	100%	9.091	9.757	9.757	9.757
Bilirrubina total y directa	903809	Numero	1	100%	9.074	9.738	9.738	9.738
Tiempo de protombina PT	902045	Numero	2	100%	13.975	14.998	14.998	29.996
PTT	902049	Numero	2	100%	15.976	17.146	17.146	34.291
<b>SUBTOTAL LABS Y OTROS</b>								<b>1.190.176</b>
<b>PROCEDIMIENTO</b>								
Inserción de catéter permanente	389107	Numero	1		2.208.975	2.370.682	2.370.682	2.370.682
<b>SUBTOTAL PROCEDIMIENTO</b>								<b>2.370.682</b>
<b>MEDICAMENTOS</b>								
KIT INICIO TREPROSTINIL 20MG	B01AC21	KIT	1			11.450.000	11.450.000	11.450.000
MACITENTAN	C02KX04	MG	3650			67.258.412	73.224.773	81.780.316
TADALAFIL	G04BE08	MG	14400			4.028.426	4.196.860	4.743.441
<b>SUBTOTAL MEDICAMENTOS</b>								<b>88.871.633</b>
<b>TOTAL</b>								<b>111.336.223</b>
<b>USO PROSTACILINA</b>								
<b>PROCEDIMIENTO</b>								
Inserción de catéter permanente	389107	Numero	1		2.208.975	2.370.682	2.370.682	2.370.682
<b>SUBTOTAL PROCEDIMIENTO</b>								<b>2.370.682</b>
<b>MEDICAMENTO</b>								
KIT INICIO TREPROSTINIL 20MG	B01AC21	KIT	1			11.450.000	11.450.000	11.450.000
KIT MANTENIMIENTO TREPROSTINIL 100	B01AC21	KIT	11			465.467.067	504.475.947	518.332.079
<b>SUBTOTAL MEDICAMENTOS</b>								<b>515.925.947</b>
<b>TOTAL</b>								<b>518.296.629</b>



TABLA 6 RESUMEN DE COSTOS DE MEDICAMENTOS

Código ATC	Principios activos	Vía de administración	Esquema de dosificación (literatura)	Mg totales año	Tiempo de duración del tratamiento	Costo mínimo (año)	Costo Promedio (año)	Costo máximo (año)
C02KX04	MACITENTAN	ORAL	10MG DIA	3.650	1 año	67.258.412	73.224.773	81.780.316
G04BE08	TADALAFIL	ORAL	40MG DIA	14.400	1 año	4.028.426	4.196.860	4.743.441
B01AC27	SELEXIPAG	ORAL	Dosis de mantenimiento: 1600mg dos veces al dia	1.152.000	1 año	224.369.145	224.369.145	224.369.145
B01AC21	TREPROSTINIL*	SUBCUTANEA	Dosis de mantenimiento: 35ng/kg/min peso de 65kg	11	1 año	465.467.067	504.475.947	518.332.079