

Selexipag per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar

Consell Assessor de Medicació Hospitalària.
Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut
29 de juny de 2017



CatSalut

Servei Català
de la Salut



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Autoria

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut.

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Maite Bartolí, Ricard Comet, Lourdes Díez, Roser Francisco, Pau Gálvez, Josep Ramon Germà, Maria Queralt Gorgas Cristina Ibañez, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Josep Maria Miró, Alba Prat Clara Pérez-Mañá, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres, Mireia del Toro, Marta Trapero.
- Experts clínics externs: Antonio Román (Servei de Pneumologia de l'Hospital Vall d'Hebron), Joan Albert Barberà (Servei de Pneumologia de l'Hospital Clínic de Barcelona) i Javier Pomares (Servei de Pneumologia de l'Hospital Parc Taulí).
- Gerència d'Harmonització Farmacoterapèutica del CatSalut: Mercè Obach i Manel Fontanet.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Selexipag per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.**



Avís legal

Aquesta obra està subjecta a una llicència Reconeixement- No Comercial- Sense Obra Derivada 4.0 Internacional de Creative Commons. Se'n permet la reproducció, distribució i comunicació pública sempre que se'n citi l'autor i no es faci un ús comercial de l'obra original ni de la generació d'obres derivades. La llicència completa es pot consultar a <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

© 2017, Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Edició 2017: CatSalut – www.gencat.cat/catsalut

Índex

1. Punts clau.....	4
2. Àrea descriptiva del problema de salut	5
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia.....	7
3. Àrea descriptiva del medicament	8
3.1. Mecanisme d'acció	8
3.2. Indicacions i data d'autorització	8
3.3. Posologia i forma d'administració.....	8
3.4. Utilització en poblacions especials.....	9
3.5. Dades farmacocinètiques	9
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia.....	10
5.1. Assaigs clínics	10
5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis	14
6. Avaluació de la seguretat.....	14
6.1. Esdeveniments adversos.....	14
6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions.....	16
6.3. Pla de gestió de riscos.....	17
7. Validesa interna i aplicabilitat.....	17
8. Àrea econòmica.....	19
8.1. Cost del tractament / cost incremental	19
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari.....	19
Annex. Avaluació de fonts secundàries.....	20
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	20
Avaluacions per altres organismes.....	21
Bibliografia.....	22

1. Punts clau

- Selexipag és un agonista del receptor IP de la prostaciclina autoritzat per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP) en pacients adults amb classe funcional II-III de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), tant en teràpia combinada amb antagonistes del receptor de l'endotelina i/o inhibidors de la fosfodiesterasa, com en monoteràpia en pacients no candidats a les teràpies esmentades.
- Selexipag és el primer fàrmac que actua a nivell de la via de les prostaciclines d'administració oral.
- Selexipag ha mostrat una eficàcia superior a placebo en la variable principal combinada de morbimortalitat composta per: mortalitat per qualsevol causa, empitjorament de l'HAP (hospitalització, inici de teràpia parenteral, oxigenoteràpia, necessitat de trasplantament pulmonar o septostomia auricular), i progressió de la malaltia.
- L'efecte favorable observat amb el fàrmac en la variable principal d'estudi està dirigit pels components de morbiditat que formen la variable combinada. Per contra, el component de mort per qualsevol causa com a primer esdeveniment va ser superior a la branca selexipag davant de placebo malgrat que les diferències no van ser significatives. La majoria de morts es van relacionar amb esdeveniments cardiovasculars. Existeix incertesa vers la interpretació dels resultats de mortalitat atès que aquesta troballa es pot deure al disseny de l'estudi i/o a un resultat casual.
- En relació amb les variables secundàries estudiades, s'observa un benefici molt moderat del selexipag en la capacitat d'exercici i no s'ha observat millora en la qualitat de vida dels pacients.
- Les principals reaccions adverses associades al tractament amb selexipag són consistents amb el seu mecanisme d'acció i relacionades amb les dels anàlegs de prostaciclina. Són d'especial rellevància i estan previstes al pla de gestió de risc: la hipotensió, l'anèmia i l'hipertiroidisme.
- Amb la informació que disposem actualment de selexipag, existeix incertesa respecte a la mortalitat a llarg termini i alguns aspectes concrets del perfil de seguretat (efecte fototòxic i esdeveniments cardiovascular majors, entre d'altres).

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:
ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) és una condició clínica, crònica i progressiva que afecta la vasculatura pulmonar. Es caracteritza per la presència d'hipertensió pulmonar (HP) precapil·lar,^a en absència d'altres causes com ara l'HP secundària a malaltia pulmonar o HP tromboembòlica crònica, i per la resistència vascular.^{1,2} L'augment progressiu de la pressió i de la resistència pot conduir a insuficiència cardíaca dreta i, finalment, a la mort prematura del pacient.^{2,3}

Actualment, l'OMS classifica l'HP en 5 grups en funció de l'etiologia, on l'HAP se situa al grup 1. L'HAP inclou diferents condicions heterogènies que comparteixen un quadre clínic i hemodinàmic comparable, així com canvis patològics pràcticament idèntics de la microcirculació pulmonar (taula 1).⁴

Taula 1. Classificació de la hipertensió arterial pulmonar (Niça, 2013)

1. Hipertensió arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopàtica
1.2 HAP hereditària
1.2.1 Mutació BMPR2
1.2.2 Altres mutacions: ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3
1.2.3 Desconeguda
1.3 HAP induïda per fàrmacs o tòxics
1.4 HAP associada a:
1.4.1 Malalties del teixit connectiu
1.4.2 Infecció per VIH
1.4.3 Hipertensió portal
1.4.4 Malalties cardíagues congènites
1.4.5 Esquistosomiasi

ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; **BMPR:** *bone morphogenic protein receptor type II*; **CAV1:** caveolina 1; **ENG:** endoglina; **HAP:** hipertensió arterial pulmonar; **KCNK3:** subfamília K3 de canals de potassi; **VIH:** virus de la immunodeficiència humana.

En l'HAP, les lesions afecten principalment a les artèries pulmonars distals, les quals regulen el flux sanguini pulmonar. S'han descrit diferents anormalitats a nivell arterial com la hipertròfia de la túnica mitjana, canvis proliferatius o fibròtics de la túnica íntima, engruiximent de la capa adventícia, diferents graus d'inflamació i lesions complexes i plexiformes. La distribució d'aquestes lesions pot ser focal o bé difosa.³

Els processos exactes que inicien aquests canvis patològics són encara desconeguts. Tot i així, s'ha descrit que l'augment de la resistència vascular pulmonar s'associa a diferents mecanismes com la vasoconstricció, la proliferació i el remodelatge obstructiu de la paret vascular pulmonar, inflamació i trombosi. És aquest increment en la resistència vascular pulmonar el que condueix a la sobrecàrrega del ventricle dret, la hipertròfia, la dilatació i, finalment, a la insuficiència cardíaca dreta i mort.^{2,3}

^aLa hipertensió pulmonar precapil·lar es defineix per una pressió arterial pulmonar mitjana > 25 mmHg en repòs, pressió d'enclavament pulmonar ≤ 15 mmHg i una resistència vascular pulmonar > 3 UW (unitats de Wood).

En relació amb les característiques clíniques de l'HAP, els símptomes són inespecífics i inclouen dispnea, fatiga, debilitat, dolor toràcic, síncope i distensió abdominal. Aquests símptomes en estat de repòs només s'observen en estadis molt avançats de la malaltia.

Establir la gravetat de l'HAP és essencial per tal de decidir l'abordatge terapèutic i avaluar la resposta al tractament. Per determinar la gravetat hi ha dos paràmetres claus: el deteriorament funcional i les alteracions hemodinàmiques. El deteriorament funcional es valora utilitzant les categories de la classe funcional segons la classificació de l'OMS (taula 2) i indica el progrés de la malaltia. La seva classificació permet conèixer el pronòstic del pacient tant en el moment del diagnòstic com en el seguiment.^{2,5}

Per altra banda, les alteracions hemodinàmiques es poden valorar amb estudis ecocardiogràfics i amb el cateterisme cardíac dret.

Taula 2. Classificació de l'estat funcional dels pacients amb hipertensió arterial pulmonar (HAP)

Classe funcional	Descripció
I	Pacients amb HAP però que no resulta en una limitació de l'activitat física. L'activitat física habitual no produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
II	Pacients amb HAP resultant en lleugera limitació de l'activitat física. Es troben bé en repòs. L'activitat física habitual produeix dispnea o fatiga, dolor toràcic o presíncope.
III	Pacients amb HAP resultant en limitació marcada de l'activitat física. Es troben bé en repòs. Una activitat menor a l'habitual produeix dispnea o fatiga excessiva, dolor toràcic o presíncope.
IV	Pacients amb HAP amb incapacitat per dur a terme qualsevol activitat física sense símptomes. Aquests pacients manifesten signes d'insuficiència cardíaca dreta. Pot haver-hi dispnea i/o fatiga fins i tot en repòs. El malestar augmenta per qualsevol activitat física.

La prevalença estimada a la Unió Europea de l'HAP és d'aproximadament 1,8 casos/10.000 habitants. A Espanya, d'acord amb les dades epidemiològiques procedents del registre espanyol d'HAP (juliol 2007-juny 2008) estimen una incidència de 3,7 casos/milió/any i una prevalença de 16 casos/milió d'habitants adults (> 14 anys).⁶

Es sospita que un pacient està afectat per HP basant-se en els símptomes i l'exploració física. Un cop establerta la sospita clínica es requereix confirmació del diagnòstic, identificar l'etiologia i avaluar el nivell de gravetat. Per al diagnòstic definitiu d'HAP es requereix la realització d'un cateterisme cardíac dret que permet determinar la gravetat de l'afectació hemodinàmica. Aquest s'acompanya de la valoració de la vasoreactivitat pulmonar amb el test vasodilatador d'acció ràpida, que permet identificar els pacients que es beneficiaran d'un tractament amb fàrmacs antagonistes del calci. La valoració de la capacitat funcional per establir la gravetat de la malaltia es realitza mitjançant la determinació de la classe funcional de l'OMS i la prova de marxa de 6 minuts.²

S'estima que la mitjana de supervivència en pacients amb HAP idiopàtica o heretable sense tractament se situa al voltant dels 6 mesos per a pacients amb classe funcional IV: 2,5 anys per a la classe funcional III, i 6 anys per a la classe funcional I-II. Un mal pronòstic s'associa a edats extremes, disminució de la capacitat d'exercici, síncope, hemoptisi i signes d'insuficiència cardíaca.²

2.2. Tractament de la malaltia

L'abordatge terapèutic actual té per objectiu millorar la simptomatologia, estabilitzar la progressió de la malaltia i augmentar la supervivència del pacient. S'adreça a mantenir el pacient en un estat estable i satisfactori (vegeu taula 3 per a criteris de bon pronòstic).

Taula 3. Paràmetres rellevants per a l'avaluació de la gravetat, l'estabilitat i el pronòstic a l'HAP²

Determinants de pronòstic	Millor pronòstic	Pitjor pronòstic
Evidència clínica d'insuficiència del ventricle dret	No	Sí
Ritme de progressió dels símptomes	Lent	Ràpid
Síncope	No	Sí
Classe funcional	I, II	IV
TM6M	Llarga (> 500 m) ^a	Curta (< 300 m)
Test d'exercici cardiopulmonar	Pic de consum d'O ₂ > 15 mL/min/kg	Pic de consum d'O ₂ < 12 mL/min/kg
Nivells plasmàtics de BNP/NT-proBNP	Normals o gairebé normals	Molt elevats i incrementant-se
Ecocardiograma	Sense vessament pericardíac TAPSE > 2,0 cm ^b	Vessament pericardíac TAPSE < 1,5 cm
Hemodinàmica	PAD < 8 mmHg i IC ≥ 2,5 L/min/m ²	PAD > 15 mmHg o IC ≤ 2 L/min/m ²

TM6M: distància caminada en sis minuts; **BNP:** *brain natriuretic peptide*; **IC:** índex cardíac; **OMS:** Organització Mundial de la Salut; **PAD:** pressió aurícula dreta; **TAPSE:** *tricuspid annular plane systolic excursion*

^a En funció de l'edat.

^b La TAPSE i el vessament pericardíac s'han seleccionat perquè poden ser mesurats en la majoria de pacients.

Així, el maneig dels pacients es basa en mesures generals per prevenir l'empitjorament global, en el tractament farmacològic inespecífic per millorar els símptomes i en el tractament farmacològic específic.

- **Mesures generals:** evitar exercici físic que augmenti la pressió arterial pulmonar, vacunació antipneumocòccica i de la grip, entre d'altres.
- **Tractament farmacològic inespecífic (teràpia de suport):** ús de diürètics, anticoagulants orals, digoxina i/o oxigen en funció de les característiques del pacient.
- **Tractament farmacològic específic:** ús de medicaments que actuen sobre els canvis estructurals o de regulació del llit vascular pulmonar. S'agrupen en cinc grups diferents involucrats en tres vies moleculars: bloquejadors dels canals de calci (nifedipina, diltiazem i amlodipina), antagonistes dels receptors de l'endotelina (bosentan, ambrisentan i macitentan), inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 (sildenafil i tadalafil), estimuladors de la guanilat ciclase (riociguat) i, finalment, els anàlegs sintètics de la prostaciclina (epoprostanol i iloprost).

Un cop s'ha establert el diagnòstic de HAP, es recomana instaurar mesures generals, iniciar teràpia de suport i derivar el pacient a un centre de referència en el tractament d'aquesta patologia.

La definició de la classe funcional, el test de vasoreactivitat, el nivell d'evidència de cada fàrmac individual o de la combinació de fàrmacs, juntament amb el perfil d'interaccions dels fàrmacs amb el tractament de base o amb patologies concomitants és el que determina l'abordatge terapèutic. Aquestes característiques junt amb les particularitats individuals de cadascun dels pacients condicionaran l'abordatge terapèutic de les persones afectades per HAP.

3. Àrea descriptiva del medicament

Selexipag (Uptravi®)	
Laboratori	Actelion pharmaceuticals España, SL
Presentacions	Uptravi® comprimits envernissats de: <ul style="list-style-type: none">▪ 200 mcg, envàs de 60 i 140 comprimits▪ 400, 600, 800, 1.000, 1.200, 1.400 i 1.600 mcg, envàs de 60 comprimits
Excipients de declaració obligatòria	Mannitol (E-421), midó de blat de moro, propilenglicol
Codi ATC	B01AC27
Procediment d'autorització	Centralitzat
Data de finançament de la indicació	1.5.2017
Condicions de dispensació	Dispensació hospitalària

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per a obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquest fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

El selexipag és un agonista no prostanoides del receptor IP de la prostaciclina. Un cop a l'organisme, el selexipag s'hidrolitza per donar lloc al seu metabòlit actiu. Ambdues molècules, a diferència dels anàlegs de prostaciclina, tenen una elevada afinitat pel receptor IP i molt poca per a la resta de receptors prostanoïdes; aquesta selectivitat específica provoca un efecte vasodilatador, antiproliferatiu i antifibròtic i evita la vasoconstricció i proliferació mitjançada per altres receptors.^{1,7}

3.2. Indicacions i data d'autorització

EMA (12.5.2016)

Està indicat per al tractament a llarg termini de la hipertensió arterial pulmonar en adults amb classe funcional II-III de l'OMS en teràpia de combinació en pacients controlats, de forma insuficient, amb un antagonista del receptor de l'endotelina i/o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, o en monoteràpia per a pacients no candidats a aquestes teràpies.

FDA (21.12.2015)

Està indicat per al tractament de l'HAP (OMS, grup 1) per retardar la progressió de la malaltia i reduir el risc d'hospitalització degut a HAP.

3.3. Posologia i forma d'administració⁷

El tractament s'ha d'iniciar i supervisar per un metge amb experiència en el tractament de l'HAP.

La dosi inicial recomanada per a selexipag és de 200 mcg/12 h. Posteriorment, cal ajustar la dosi per a cada pacient fins a arribar a la dosi màxima tolerada, que pot oscil·lar entre 200 mcg/12 h i 1.600 mcg/12 h. Es recomana augmentar la dosi en increments de 200 mcg/12 h en intervals d'una setmana. L'administració de la primera dosi hauria de ser a la nit, tant a l'inici del tractament com en les fases d'augment.

Quan un pacient arriba a una dosi que no pot tolerar, aquesta s'hauria de reduir al nivell de dosi previ. Selexipag s'administra via oral juntament amb els menjars. Els comprimits no s'han de partir, triturar ni mastegar.

3.4. Utilització en poblacions especials

Selexipag (Upravi®)	
Pacients d'edat avançada	En pacients majors de 75 anys l'experiència clínica és limitada; per tant, es recomana la seva utilització amb precaució.
Pediatria	No es recomana en població pediàtrica.
Insuficiència renal	L'ajust de dosi en pacients amb insuficiència renal greu s'ha de realitzar amb precaució.
Insuficiència hepàtica	En pacients amb insuficiència hepàtica lleu (classe A de Child-Pugh) no es requereix ajustar la dosi. En pacients amb insuficiència hepàtica moderada (classe B de Child-Pugh) la dosi inicial ha de ser de 200 mcg/24 hores i s'ha d'augmentar en intervals setmanals mitjançant increments de 200 mcg/24 hores. No s'ha d'administrar en pacients amb insuficiència hepàtica greu (classe C de Child-Pugh).
Embaràs	No es recomana l'ús en dones embarassades o en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius
Lactància	No es recomana l'ús durant el període de lactància ja que no es pot descartar la seva excreció a la llet materna.

3.5. Dades farmacocinètiques

La farmacocinètica de selexipag no es veu influenciada per la gravetat de la malaltia ni canvia al llarg del temps.

El selexipag s'hidrolitza al fetge per la carboxilesterasa hepàtica i dona lloc al seu metabòlit actiu (37 vegades més potent). L'exposició al metabòlit actiu durant l'estat estacionari és de tres a quatre cops més que el compost original i la seva semivida és de 6,2 a 13,5 hores.

L'excreció del fàrmac és principalment a través de les femtes encara que fins a un 12% pot ser per via urinària.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a l'abril de 2017.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i seguretat de selexipag per al tractament de l'HAP prové d'un únic assaig clínic pivot de fase III:

- GRIPHON (AC-065A302):⁸ assaig clínic multicèntric, aleatoritzat, de cegament doble, controlat davant de placebo i conduït per esdeveniments.

L'estudi pivot disposa d'una fase d'extensió oberta en marxa (AC-065A303).⁹

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

El GRIPHON és un estudi aleatoritzat, de cegament doble, controlat amb placebo que tenia per objectiu avaluar l'eficàcia i seguretat de selexipag sobre la morbiditat i la mortalitat en pacients adults amb HAP.

L'estudi es divideix en diferents períodes:

- Període d'ajust de dosi: 12 setmanes d'ajust de dosi fins a la dosi màxima tolerada (1.600 mg/12 h).
- Període de manteniment: a partir de la setmana 12. Utilització de dosis estables durant 14 setmanes. Després de la setmana 26 les dosis es podien augmentar o disminuir depenent de la tolerabilitat de cada pacient.
- Final de tractament: última dosi rebuda pel pacient + 7 dies.
- Final d'estudi: quan s'assoleix el nombre preespecificat d'esdeveniments de la variable principal (331).

Característiques principals de l'assaig

Taula 4. Característiques de l'estudi GRIPHON

Estudi GRIPHON	
Disseny	Fase III, aleatoritzat (1:1), cegament doble, multicèntric, controlat amb placebo i dirigit per esdeveniments
Nombre de pacients	N = 1.156
Criteris d'estratificació	Per centre d'estudi
Criteris d'inclusió	<ul style="list-style-type: none"> - 18-65 anys d'edat - diagnòstic d'HAP confirmat per cateterisme cardíac dret - HAP idiopàtica, hereditària, induïda per fàrmacs o tòxics o associada a malalties de teixit connectiu, malalties cardíagues congènites o a infecció per VIH - classe funcional de l'OMS I-IV amb HAP simptomàtica - naïf o en tractament amb ARE i/o PDE-5i - TM6M: 50 a 450 metres
Criteris d'exclusió	<ul style="list-style-type: none"> - tractament amb prostaciclina o anàlegs fins a 1 mes abans de l'inici de l'estudi - malaltia pulmonar obstructiva moderada o greu (FEV1/FVC < 70 % i FEV1 < 65% del valor predit) - malaltia restrictiva pulmonar moderada o greu (capacitat pulmonar total < 70 % del valor predit) - insuficiència hepàtica moderada o greu - insuficiència renal greu (aclarament creatinina estimat < 30 ml/min) - disfunció ventricular esquerra (fracció ejecció < 45 %) - IMC < 18,5 kg/m² - embaràs o període de lactància
Durada mediana	63,7 setmanes grup placebo 70,7 setmanes grup selexipag
Grup intervenció	Selexipag N = 574
Grup control	Placebo N = 582
Variable principal i tipus d'anàlisi	Temps fins al primer esdeveniment de morbimortalitat
Càlcul de mida mostral	Inicialment es va estimar un total de 202 esdeveniments per tenir un 90% de poder per detectar una <i>hazard ratio</i> de 0,57 en una durada d'estudi de 3,5 anys. Per assolir aquest nombre d'esdeveniments es va calcular una N de pacients de 670. La <i>hazard ratio</i> es va canviar a 0,65 per reflectir l'alta proporció de pacients amb classes funcionals II i III, i amb tractament de base instaurat. Per preservar l'error tipus 1 i 2 es va augmentar el nombre d'esdeveniments i la N de pacients a 331 i 1.150, respectivament.

ARE: antagonistes del receptor de l'endotelina; **FEV1:** forced expiratory volume during the first second; **FVC:** forced vital capacity; **HAP:** hipertensió arterial pulmonar; **IMC:** índex de massa corporal; **PDE-5i:** inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5; **TM6M:** test de la marxa de 6 minuts; **VIH:** virus de la immunodeficiència humana.

Es va permetre la reducció de la dosi al llarg de l'estudi per motius de tolerabilitat.

Després d'assolir el primer esdeveniment de la variable principal es va donar la possibilitat, als pacients tractats amb selexipag, de discontinuar el tractament, i aquells pacients tractats amb placebo podien passar a rebre selexipag.

Variables utilitzades als assaigs

La **variable principal** d'eficàcia estudiada va ser el temps fins al primer esdeveniment de morbimortalitat, confirmat per un comitè independent, als 7 dies d'haver realitzat l'última presa del tractament. Els esdeveniments de morbimortalitat inclosos a la variable principal són els següents:

- Mort per qualsevol causa,
- Empitjorament de l'HAP que es tradueixi en: hospitalització, inici de teràpia parenteral amb prostanoides o oxigenoteràpia crònica, o la necessitat de trasplantament pulmonar o septostomia auricular.
- Progressió de la malaltia:
 - en pacients amb classe funcional II o III, confirmat per un descens en el test de la marxa de 6 minuts (TM6M) superior o igual al 15% respecte al valor inicial i empitjorament de la classe funcional;
 - en pacients amb classe funcional III o IV, confirmat per un descens en el TM6M superior o igual al 15% respecte al valor inicial i la necessitat d'una teràpia específica per l'HAP addicional.

Les **variables secundàries** claus, analitzades de forma jeràrquica, van ser:

- El canvi des de l'inici fins a la setmana 26 en el TM6M i en l'absència d'empitjorament de la classe funcional.
- El temps fins al primer esdeveniment de mort o hospitalització per HAP fins als 7 dies després de l'última presa de tractament, i el temps fins a la mort per qualsevol causa fins al final de l'estudi.

A més a més, es va avaluar la qualitat de vida dels pacients amb l'escala Cambridge de la hipertensió arterial pulmonar (CAMPHOR).

Característiques dels pacients inclosos

Les característiques basals dels pacients es presenten a la taula 5. Cal destacar que la majoria dels pacients inclosos eren dones (79,8 %), amb una mitjana d'edat de 49 anys. L'etiologia d'HAP més freqüent va ser la idiopàtica (56,1 %) i només una baixa proporció de pacients estaven diagnosticats amb HAP hereditària, induïda per fàrmacs o tòxics o associada a infecció per VIH. La majoria de pacients inclosos estaven classificats dins les classes funcionals II (45,8 %) o III (52,5 %) i rebien tractament amb inhibidors de la fosfodiesterasa (PDE-5i) (32,4%) en monoteràpia o bé teràpia combinada d'antagonista de l'endotelina (ARE) i PDE-5i (32,5%).

Taula 5. Característiques basals dels pacients de l'estudi GRIPHON

Estudi GRIPHON		
Variabls	Selexipag (N = 574)	Placebo (N = 582)
Sexe, dones N (%)	457 (79,6)	466 (80,1)
Edat, mitjana (\pm DE)	48,2 (\pm 15,19)	47,9 (\pm 15,55)
Anys des del diagnòstic (\pm DE)	2,3 (\pm 3,46)	2,5 (\pm 3,75)
Classificació HAP N (%)		
Idiopàtica	312 (54,4)	337 (57,9)
Hereditària	13 (2,3)	13 (2,2)
Associada a malaltia de TC	167 (29,1)	167 (28,7)
Associada a malaltia CC	60 (10,5)	50 (8,6)
Associada a infecció a VIH	5 (0,9)	5 (0,9)
Associada a fàrmac o tòxic	17 (3)	10 (1,7)
Classe funcional OMS N (%)		
I	4 (0,7)	5 (0,9)
II	274 (47,7)	255 (43,8)
III	293 (51)	314 (54)
IV	3 (0,5)	8 (1,4)
TM6M m (\pm DE)	358,5 (\pm 76,31)	348 (\pm 83,23)
Medicació per a HAP N (%)		
Cap	112 (19,5)	124 (21,3)
ARE	94 (16,4)	76 (13,1)
PDE-5i	189 (32,9)	185 (31,8)
ARE + PDE-5i	179 (31,2)	197 (33,8)

ARE: antagonistes de l'endotelina; CC: malaltia cardíaca congènita; DE: desviació estàndard; HAP: hipertensió arterial pulmonar; PDE-5i: inhibidors de la fosfodiesterasa; TC: malaltia de teixit connectiu; TM6M: test de la marxa de 6 minuts.

En general, les característiques dels pacients estan ben balancejades entre les dues branques, exceptuant el nombre de pacients amb classe funcional IV (superior al grup placebo) i el valor de la TM6M (lleugerament inferior a la branca placebo). Segons una anàlisi de sensibilitat, aquestes diferències no van ser rellevants per als resultats globals de l'estudi.

Un cop assolit el període de manteniment, el 23% dels pacients amb tractament actiu van rebre selexipag en el rang de 200-400 mcg, el 31 % en el rang de 600-1.000 mcg i el 43 % va arribar al rang de 1.200-1.600 mcg dos cops al dia.

No es va permetre ajustar la medicació concomitant durant el període de tractament.

Resultats

Els resultats obtinguts de la **variable principal** de l'estudi GRIPHON demostren un efecte significatiu a favor de la branca de selexipag. Així, la proporció de pacients que va patir un esdeveniment de morbimortalitat al final del tractament va ser del 27% (155 pacients) a la branca selexipag i del 41,6% (242 pacients) a la branca placebo (figura 1). El tractament amb selexipag va donar lloc a la reducció del 40% en la incidència d'esdeveniments de morbimortalitat comparat amb el placebo (HR [hazard ratio]: 0,60; IC99%: 0,46-0,78; $p < 0,0001$ log rank test).

Els resultats de la variable principal són consistents entre els diferents subgrups de pacients (exceptuant les regions d'Amèrica del Nord i Àsia), així com amb els resultats obtinguts de les anàlisis de sensibilitat.

Figura 1. Kaplan-Meier de la variable principal composta.

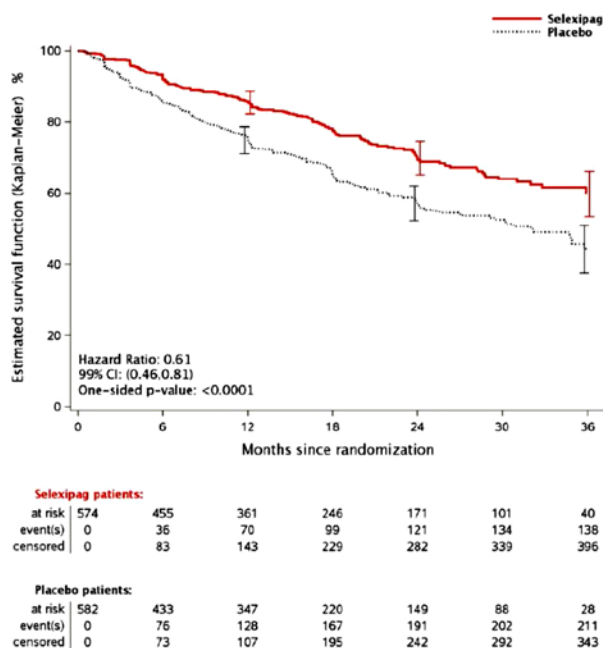


Figura extreta de l'informe EPAR de l'Agència Europea del Medicament.

No obstant això, l'efecte observat de selexipag està dirigit principalment pels components de progressió de la malaltia i l'hospitalització per HAP (taula 6). Per contra, la mort per qualsevol causa com a primer esdeveniment va ser superior en la branca de selexipag comparat amb la branca placebo (4,9% vs. 3,1%, $p = 0,0827$). Aquest esdeveniment s'inicia a partir dels 18 mesos de tractament amb selexipag.

Taula 6. Resultats de la variable principal composta

Estudi GRIPHON	Selexipag (N = 574)	Placebo (N = 582)
Variable principal N (%)		
Tots els esdeveniments	155 (27)	242 (41,6)
Hospitalització per empitjorament d'HAP	78 (13,6)	109 (18,7)
Progressió de la malaltia	38 (6,6)	100 (17,2)
Mort per qualsevol causa	28 (4,9)	18 (3,1)
Inici de teràpia parenteral amb prostanoides o oxigenoteràpia crònica	10 (1,7)	13 (2,2)
Necessitat de trasplantament pulmonar o septostomia auricular	1 (0,2)	2 (0,3)

HAP: hipertensió arterial pulmonar.

Aquest resultat obtingut del component de mortalitat per qualsevol causa de la variable principal no es va reproduir en els resultats sobre mortalitat obtinguts de variables exploratòries, com el de mort per qualsevol causa o en el de mort per HAP al final de l'estudi (taula 7).

Taula 7. Resultats de variables exploratòries

Estudi GRIPHON	Selexipag (N = 574)	Placebo (N = 582)	HR (IC 95%)
Morts al final de l'estudi N (%)			
Morts per HAP	70 (12,2)	83 (14,3)	0,86 (0,63 a 1,18) p = 0,18
Morts per qualsevol causa	100 (17,4)	105 (18)	0,97 (0,74 a 1,28) p = 0,42
Mort o hospitalització per HAP al final del tractament N (%)			
Tots els esdeveniments	102 (17,8)	137 (23,5)	0,70 (0,54 a 0,91) p = 0,003
Hospitalització per empitjorament HAP	86 (15)	123 (21,1)	
Mort per HAP	16 (2,8)	14 (2,4)	

HR: hazard ratio; IC: interval de confiança.

Els resultats de les variables secundàries es van analitzar de forma jerarquizada.

La capacitat d'exercici es va mesurar utilitzant el TM6M on es va observar un efecte estadísticament significatiu del selexipag davant de placebo; el canvi absolut de la mediana a la setmana 26 respecte als nivells basals va ser d'un increment de 4 metres en la branca selexipag i una disminució de 9 metres en la branca placebo (p = 0,0027). L'efecte global del tractament entre branques va ser de 12 metres (IC99%: 1 a 24; p = 0,003). L'anàlisi de subgrups demostra que l'efecte del tractament va ser superior en els pacients naïf (+34 metres; IC 99%: +10 a +63) comparat amb els pacients prèviament tractats amb ARE i/o PDE-5i, i en els pacients amb classe funcional III/(IV) (+17 metres; IC 99%: -1 a +36) comparat amb els de classe funcional (I)/II.

En canvi, no es van identificar diferències entre branques de tractament en la proporció de pacients que no van presentar empitjorament de la classe funcional de l'OMS (74,9 % selexipag i 77,8 % placebo; odds ratio 1,16; IC99%: 0,81 a 1,66).

La variable exploratòria combinada de mort o hospitalització per HAP al final del tractament va afavorir la branca de selexipag davant de la branca placebo, amb 102 (17,8%) i 137 (23,5%) pacients, respectivament. Resultat consistent amb l'obtingut en la variable principal.

Destacar que no es van detectar diferències en qualitat de vida utilitzant l'escala CAMPHOR en l'avaluació global, ni tampoc per a la subescala de "dispnea".

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis

Actualment, no es disposa de revisions sistemàtiques o metanàlisis publicats on es compari l'eficàcia de selexipag amb altres tractament farmacològics per a l'HAP.

6. Avaluació de la seguretat

6.1. Esdeveniments adversos

Les dades del perfil de seguretat de selexipag provenen principalment de l'estudi pivot GRIPHON, on la majoria de pacients es van tractar durant més d'un any. Dels 575 pacients tractats amb selexipag, el 28,3% van rebre la dosi màxima de 1.600 mcg.

Esdeveniments adversos més freqüents

Malgrat que gairebé la totalitat dels pacients de la branca selexipag (98,3%) i placebo (96,9%) van patir algun esdeveniment advers (EA), en general es van considerar lleus o moderats. La majoria dels EA descrits de forma més freqüent s'associen a efectes de classe i són: cefalea, diarrea, nàusees i

vòmits, rubefacció, dolor mandibular, miàlgia, dolor de les extremitats i artràlgia (taula 8). Aquests van tenir lloc de manera més freqüent durant el període d'ajust de dosi i, en general, van ser transitoris o controlables mitjançant tractament simptomàtic.

Taula 8. Esdeveniments adversos més freqüents de l'estudi pivot GRIPHON

Estudi GRIPHON		
Esdeveniments adversos N (%)	Selexipag (N = 574)	Placebo (N = 582)
Cefalea	375 (65,2)	189 (32,8)
Diarrea	244 (42,4)	110 (19,1)
Nàusees	193 (33,6)	107 (18,5)
Dolor mandibular	148 (25,7)	36 (6,2)
Empitjorament de l'HAP	126 (21,9)	206 (35,7)
Vòmits	104 (18,1)	49 (8,5)
Dolor a les extremitats	97 (16,9)	46 (8,0)
Dispnea	92 (16,0)	121 (21,0)
Miàlgia	92 (16,0)	34 (5,9)
Mareig	86 (15,0)	85 (14,7)
Edema perifèric	80 (13,9)	104 (18,0)
Infeccions del tracte respiratori superior	75 (13,0)	80 (13,9)
Nasofaringitis	75 (13,0)	63 (10,9)
Rubefacció	70 (12,2)	29 (5,0)
Artràlgia	62 (10,8)	44 (7,6)
Tos	56 (9,7)	67 (11,6)
Fatiga	46 (8,0)	59 (10,2)
Insuficiència ventricular dreta	46 (8,0)	58 (10,1)
Hipertiroïdisme	8 (1,4)	0
Hipotensió	29 (5,0)	18 (3,1)
Anèmia	48 (8,3)	31 (5,4)
Síncope	37 (6,4)	51 (8,8)
Esdeveniments hemorràgics	14 (2,4)	12 (2,1)
Hemoglobina < 8 g/dl*	7 (1,3)	4 (0,7)

*Valors d'hemoglobina obtinguts de 563 pacients de la branca placebo i 555 de la branca selexipag.

Altres EA a destacar més freqüents a la branca de selexipag que a la branca placebo inclouen: la hipotensió (5,0% vs. 3,1%), l'anèmia (8,3% vs. 5,4%), l'hipertiroïdisme (1,4% vs. 0%) i la insuficiència renal aguda (2,4% vs. 1,2%).

Dels EA mencionats anteriorment, els investigadors van considerar que aquells associats a prostaciclina, la pèrdua de gana, el dolor i la pèrdua de pes estaven relacionats amb el tractament actiu. En aquest sentit, el 89,6 % dels pacients de la branca selexipag van experimentar com a mínim un EA relacionat amb el tractament comparat amb el 56,7 % dels pacients de la branca placebo.

Per altra banda, manifestacions relacionades amb l'HAP es van descriure de manera més freqüent a la branca placebo que a la branca selexipag.

Altres esdeveniments adversos a destacar⁹

Augment de la freqüència cardíaca

A l'estudi pivot també es va notificar un augment transitori de la freqüència cardíaca de 3 a 4 batecs/minut a les 2-4 hores després de l'administració de la dosi. Mitjançant l'anàlisi dels electrocardiogrames es va identificar taquicàrdia sinusal en un 11,3% dels pacients a la branca selexipag i el 8,8% de la branca placebo. Per aquest motiu, selexipag està contraindicat en pacients amb risc elevat de patir esdeveniments cardiovasculars (angina inestable, cardiopatia isquèmica greu, infart recent de miocardi, entre d'altres).

Esdeveniments cardiovasculars majors

La proporció global de pacients que van notificar un esdeveniment cardiovascular major (MACE) en la branca de selexipag va ser de 2,4% comparat amb el 1,4% dels pacients de la branca placebo. Aquests esdeveniments no es van poder associar amb el mecanisme d'acció del fàrmac.

Neoplàsies

Es van observar EA relacionats amb neoplàsies (principalment, tumors de pell) en 11 pacients (14 EA) de la branca selexipag i en 4 pacients (4 EA) de la branca placebo. Cap dels esdeveniments es va considerar relacionat amb el tractament. No obstant això, es van notificar 5 tumors cutanis (4 pacients) en la branca de selexipag i cap en la branca placebo. A més, no es pot descartar un possible efecte fototòxic de selexipag d'acord amb estudis *in vitro* preclínic realitzats amb el fàrmac.

Esdeveniments adversos greus i morts

En l'estudi pivot, el 43,8 % de la branca selexipag i el 47,1 % de la branca placebo van notificar com a mínim un EA greu. Els més freqüents van ser l'empitjorament de l'HAP i la insuficiència ventricular dreta. Ambdós esdeveniments van ser més freqüents en la branca placebo, aquest fet concorda amb els resultats de la variable principal on, en aquesta mateixa branca, s'observa una proporció més elevada de pacients amb progressió de la malaltia.

Els esdeveniments mortals registrats, com a component de la variable principal, van ser de 28 (4,9%) en la branca selexipag i 18 (3,1%) en la branca placebo. Al final del tractament es van notificar 46 (8%) morts i 37 (6,4%) morts a la branca selexipag i placebo, respectivament. D'aquestes, una proporció molt semblant entre branques es van registrar com a morts relacionades amb HAP (71,7% selexipag vs. 73% placebo). Al final de l'estudi, la proporció de morts va ser semblant entre branques, com també la proporció associada a l'HAP (taula 7).

La majoria dels esdeveniments mortals van ser de tipus cardíac (38/46 en el grup selexipag i 29/37 en el placebo). Aquest desequilibri entre grups està conduït majoritàriament per pacients amb classes funcionals I/II.

Discontinuations per esdeveniment adversos

A l'estudi pivot, un 31,7% dels pacients de la branca selexipag van abandonar l'estudi degut a algun EA, comparat amb el 37,1% dels pacients de la branca placebo. L'EA amb més índex d'abandonament va ser l'empitjorament de l'HAP, amb un 13,6% i 23,4% de pacients en el grup selexipag i placebo respectivament. Aquests resultats semblen recolzar els resultats obtinguts per la variable principal.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la [fitxa tècnica](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Contraindicacions:

El selexipag està contraindicat en pacients amb cardiopatia isquèmica greu o angina inestable, infart de miocardi en els 6 últims mesos, insuficiència cardíaca descompensada sense estricte supervisió mèdica, arrítmies greus, esdeveniments cerebrovasculars en els 3 últims mesos, defecte valvular congènit o adquirit, amb alteracions clínicament rellevants en la funció miocardiaca no relacionades amb la hipertensió pulmonar.

També està contraindicat l'ús concomitant de selexipag amb inhibidors potents de CYP2C8 (p.ex.: gemfibrozil).

Precaucions:

Es recomana especial precaució en la utilització de selexipag en aquells pacients amb:

- malalties subjacents que es puguin veure afectades per l'efecte vasodilatador del fàrmac,
- malaltia pulmonar venooclusiva degut a alguns casos notificats d'edema pulmonar, i
- en presència de signes o símptomes d'hipertiroïdisme, ja que poden ser conseqüència del fàrmac.

Interaccions:

No es pot excloure una possible interacció farmacocinètica del selexipag amb els inhibidors o inductors del CYP2C8, UGT1A3 i UGT2B7.

6.3. Pla de gestió de riscos⁹

Els riscos importants identificats a partir de l'estudi pivot són la hipotensió i l'anèmia. A més, com a pla de farmacovigilància, s'ha demanat un estudi observacional enfocat a avaluar els riscos importants i potencials en pacients exposats o no a selexipag com: l'edema pulmonar, l'hipotiroïdisme, els esdeveniments cardiovasculars majors, el deteriorament de la funció renal i les neoplàsies dependents de la llum, entre d'altres.

També es destaca la manca de dades en insuficiència hepàtica greu, en pacients en diàlisi i en pacients majors de 75 anys.

7. Validesa interna i aplicabilitat

L'estudi pivot GRIPHON es considera un estudi de qualitat acceptable, amb un risc de biaix associat i un nivell d'evidència 1+ (segons els instruments proposats per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]).

El nombre de pacients inclosos a l'estudi és adequat per poder detectar l'efecte del tractament amb selexipag davant de placebo. En aquest sentit, es tracta de l'estudi pivot per al tractament de l'HAP amb més població inclosa fins al moment.

Les característiques basals i demogràfiques dels pacients inclosos a l'estudi pivot són extrapolables a la població diana del tractament. Els pacients suficientment representats a l'estudi són aquells amb HAP idiopàtica, HAP associada a teixit connectiu i els de classe funcional II i III. Aquestes característiques, juntament amb el fet que la majoria de pacients rebien tractament concomitant amb ARE i/o PDE-5i, és el que defineix la indicació aprovada pel fàrmac.

El comparador utilitzat és placebo, per tant, es pot avaluar l'efecte farmacològic net del selexipag. En canvi, el fet de no utilitzar un comparador actiu no permet establir l'eficàcia comparada del fàrmac respecte a altres tractaments farmacològics utilitzats en la pràctica clínica habitual. Per altra banda, l'administració de selexipag com a teràpia combinada, amb un o més fàrmacs aprovats per al tractament de l'HAP, aporta informació necessària en la pràctica clínica a l'hora de decidir el tractament seqüencial en aquells pacients que no assoleixin l'objectiu terapèutic.

La dosi i l'escalada de dosi inicial realitzada durant l'estudi pivot és l'aprovada a la fitxa tècnica. No obstant això, l'elevada proporció de pacients del grup placebo que no assoleixen la dosi màxima de

tractament podria indicar que determinats pacients no aconsegueixen arribar a la dosi òptima de tractament degut a la presència d'esdeveniments inespecífics i no per manca de tolerabilitat. Per aquest motiu, es podria intentar un segon increment de dosi més endavant en el tractament en aquells pacients tractats amb dosis inferiors a 1.600 mcg/12 h.

En general, la variable principal de l'estudi segueix les recomanacions de la guia de l'EMA sobre la investigació clínica de productes destinats al tractament de l'HAP;¹⁰ excepte que no es van incloure els signes i símptomes d'insuficiència cardíaca dreta. En aquest sentit, es va realitzar un anàlisi *post-hoc* utilitzant totes les variables proposades per l'EMA i es van obtenir resultats consistents amb els obtinguts per a la variable principal predefinida. Després d'incloure la insuficiència cardíaca dreta, la diferència de mortalitat entre els braços de l'estudi va disminuir.

Un inconvenient rellevant del disseny de l'estudi va ser que els pacients interrompien el seu seguiment (eren censurats) quan presentaven un dels esdeveniments que componien la variable principal, que incloïa tant diverses formes d'empitjorament clínic com la mort. En analitzar els diferents components de la variable principal, el benefici observat a favor de selexipag contrastava amb el fet que la proporció de morts va ser més alta. Aquest efecte paradoxal es pot explicar perquè els pacients discontinuats ho són per raons relacionades amb el tractament; en aquests casos es parla de censures informatives. L'efecte consisteix que els pacients tractats amb placebo van tenir més esdeveniments relacionats amb la malaltia i, per tant, van ser retirats de l'estudi abans. Aquest fet va ocasionar que l'exposició al risc de mort dins l'estudi fos més prolongat per als pacients amb millor resultat clínic, és a dir, en el grup que va rebre selexipag, i va resultar en un biaix a favor de placebo. Tal com indica l'EMA, l'increment de mortalitat observat per selexipag en la variable principal és degut, de manera més probable, a la censura informativa i/o a un resultat casual atesa la manca de plausibilitat clínica o biològica d'aquesta troballa.⁹

Les variables secundàries incloses es consideren rellevants. El TM6M s'ha utilitzat com a variable principal en altres estudis pivot per al tractament de l'HAP, i s'ha definit l'interval de 31 a 42 metres com a clínicament rellevant.¹¹⁻¹³ Els resultats obtinguts amb el TM6M per valorar la capacitat d'exercici són estadísticament significatius a favor del selexipag, però no es consideren clínicament rellevants. En canvi, l'efecte del tractament amb selexipag en pacients naïf entraria dins del rang definit com a clínicament rellevant (+34 metres). L'anàlisi d'aquests resultats sembla indicar que l'efecte moderat del fàrmac en la capacitat d'exercici es deu principalment a l'elevat nombre de pacients en tractament de base amb ARE i/o PDE-5i.

En l'estudi pivot no es van detectar millores en la qualitat de vida dels pacients utilitzant l'escala de CAMPHOR. En aquest sentit, no es pot determinar si la manca de millora en la qualitat de vida és deguda a la baixa sensibilitat del test utilitzat o al fet que el benefici del selexipag en els esdeveniments de morbiditat no es tradueix en millores en les categories que mesura el test de qualitat de vida.

En conclusió, les variables estudiades permeten avaluar els objectius que un nou tractament per a l'HAP hauria d'aportar: perllongar el temps de supervivència, reduir la morbiditat, millorar la simptomatologia i millorar la qualitat de vida del pacient. En aquest sentit, el selexipag ha mostrat millorar les hospitalitzacions i la progressió de la malaltia, però encara existeix incertesa en l'efecte sobre la mortalitat i alguns aspectes concrets del seu perfil de seguretat. Actualment, es troba en marxa un estudi d'extensió obert (AC-065A303) per avaluar la seguretat i tolerabilitat de selexipag a llarg termini.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament / cost incremental

A la taula 9, es presenten els costos del tractament amb selexipag davant del cost dels comparadors.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 9. Cost de selexipag i dels seus comparadors

	Selexipag	Sildenafil	Tadalafil	Ambrisentan	Bosentan	Macitentan	Riociguat	lloprost
Presentació*	Upravi® 200- 1600mcg; 60 comp envernissats	Revatio® 20 mg; 90 comp	Adcirca® 20 mg; 56 comp	Volibris® 5 i 10 mg; 30 comp	Tracleer® Stayveer® Bosentan EFG 62,5 i 125 mg; 56 comp	Opsumit® 10 mg; 30 comp envernissats	Adempas® 0,5 – 2,5mg; 42 comp	Ventavis® 10 mcg/ml sol. inh per a nebulitzador; 30 amp
Preu envàs / preu unitari†	3.717,17/ 61,95	434,65/ 4,83	500,24/ 8,93	2.063,69/ 68,79	643,5/11,49 1.287,01/22,98	2.446,1/ 81,54	1.257,98/ 29,95	451,28/ 15,04
Posologia	200- 1.600mcg/ 12h	20 mg/ 8h	40 mg/24h	5 mg/24 h	125 mg/12 h	10 mg/24 h	2,5 mg/8 h	5 mcg/6-9 cops dia
Cost dia	123,91	14,49	17,87	68,79	45,96	81,54	89,86	45,13-67,69
Cost tractament anual	45.225,57	2.288,24	6.520,99	25.108,23	16.777,09	29.760,64	32.797,34	16.471,72 24.707,58
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	REF	+39.937,3	+38.704,6	+20.117,3	+28.448,5	+15.464,9	+12.428,2	+28.753,8 +20.518

Amp: ampolles; comp: comprimits; **REF:** referència; **sol inh:** solució per a inhalació

*Upravi®: 200, 400, 600, 800, 1.000, 1.200, 1.400 i 1.600 mcg (60 comprimits envernissats); Adempas®: 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 mg (42 comprimits)

† PVL + 4% IVA. – deducció facturació RDL en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), maig 2017.

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

La prevalença estimada d'HAP a Espanya és de 16 casos per milió d'habitants adults. Aproximadament, un 75-80% dels pacients es troben en classe funcional II-III de l'OMS. Si es preveuen aquestes dades i es considera la població a Catalunya,^b el nombre susceptibles de pacients a tractar en el nostre entorn seria de 90 a 96 pacients. Aquest nombre de pacients, però, no té en compte que selexipag està indicat en aquells pacients no controlats prèviament amb un ARE i/o PDE, ni tampoc el grau de desplaçament que exerciria selexipag sobre la prescripció dels anàlegs de prostaciclina en una tercera línia de tractament. Considerant aquestes limitacions esmentades, l'impacte pressupostari anual estimat de tractar 90 pacients amb selexipag durant un any seria de 4.070.301,15 €

^b Població de Catalunya l'any 2016 consultada a l'Institut Nacional d'Estadística.

Annex. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- *Guía ESC/ERC 2015 para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar:*² en aquesta guia europea es recomana iniciar tractament en pacients amb classe funcional II-III amb ambrisentan, bosentan o sildenafil amb un grau de recomanació 1A; o macitentan, tadalafil, riociguat o selexipag amb un grau de recomanació 1B. En pacients amb classe funcional III també es preveu la utilització d'anàlegs de prostaciclina com l'epoprostenol (recomanació grau 1A) i l'iloprost o treprostinil (recomanació grau 1B).
La guia també té en consideració l'administració de teràpia combinada, ja sigui de manera seqüencial com instaurada des de l'inici. En aquest sentit es recomana en classes funcionals II-III macitentan afegit a sildenafil, riociguat afegit a bosentan i selexipag afegit a ARE i/o PDE-5i amb una recomanació 1B. En la classe funcional III també es recomana sildenafil afegit a epoprostenol (grau 1B).
- *ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension:*³ en aquest consens americà es recomana iniciar tractament amb un ARE o un PDE-5i en pacients amb HAP considerats de baix risc en base a una valoració clínica. En cas que el tractament oral no fos apropiat, l'iloprost inhalat o el treprostinil subcutani podrien ser alternatives adequades. En pacients considerats de risc elevat es recomana iniciar tractament amb una prostaciclina endovenosa. La teràpia combinada es reserva per a aquells casos on la monoteràpia no ha demostrat ser efectiva.
Atès que la publicació del consens d'experts és de l'any 2009 no es preveu el tractament amb riociguat ni amb selexipag.
- *Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension:*¹⁴ en aquest algorisme publicat a finals del 2013 es proposa iniciar tractament per l'HAP amb un fàrmac oral en pacients amb classe funcional II. En pacients amb classe funcional III es recomana iniciar tractament amb qualsevol dels principis actius disponibles. L'epoprostenol intravenós es recomana com el tractament de primera línia en pacients amb classe funcional IV. També es recull la teràpia combinada des de l'inici o en cas de resposta clínica inadequada a una primera línia de tractament.
Atès que la publicació de l'algorisme és de l'any 2013 no es preveu el tractament amb selexipag.

Avaluacions per altres organismes

Taula 10. Recomanacions d'altres organismes sobre selexipag

Organisme	Àmbit d'aplicació	Recomanació
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Anglaterra	No avaluat.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	Pendent d'avaluació.
Haute Autorité de Santé (HAS) ¹⁵	França	No recomana la incorporació de selexipag a càrrec del sistema nacional de salut. La seva associació amb altres medicaments per al tractament de l'HAP comporta una toxicitat més important i no ha demostrat l'eficàcia pertinent en criteris de morbimortalitat.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) ¹⁶	Canadà	Recomana el reemborsament de selexipag per al tractament de l'HAP idiopàtica, HAP hereditària, HAP associada a malalties de teixit connectiu, i HAP associada a malalties cardíques congènites en pacients amb classe funcional II-III per alentir la progressió de la malaltia, sempre que els pacients estiguin controlats de manera inadequada amb la primera i segona línia de tractament.

Bibliografia

1. Del Pozo R, Hernandez Gonzalez I, Escribano-Subías P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review. *Expert Rev Respir Med.* 2017 Apr 12;17476348.2017.1317599.
2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* 2016;69(2):177.
3. McLaughlin V V, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Apr 28;53(17):1573–619.
4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. [Updated clinical classification of pulmonary hypertension]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2014 Oct;42 Suppl 1:45–54.
5. Hopkins W, Rubin LJ. Treatment of pulmonary hypertension in adults. In: Rose BD, editors. *UpToDate.* Waltham, MA (US); 2017.
6. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J.* 2012 Sep;40(3):596–603.
7. European Medicines Agency (EMA). *Uptravi. Ficha técnica o resumen de las características del producto.* London (United Kingdom): Europea Medicines Agency (EMA); 2016.
8. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2015;373(26):2522–33.
9. *Uptravi (selexipag) Procedure No. EMEA/H/C/003774/0000. Assessment report.* London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA);2016.
10. European medicines agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). *Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension.* EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. London (United Kingdom); 2009.
11. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest.* 2009;135(1):137–42.
12. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(5):428–33.
13. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation.* 2012;126(3):349–56.
14. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pumonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 (25 Suppl): D60-72.
15. Selexipag. Paris (France): Hauté Autorité de Santé (HAS); novembre 2016 [citad maig de 2017] Disponible a https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2725162/fr/commission-de-la-transparence-reunion-du-30-novembre-2016.
16. Selexipag. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs And Technologies In Health (CADTH); September 2016 [citad maig de 2017]. Disponible a <https://www.cadth.ca/selexipag>.