

ORIGINALES

Eficiencia del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Guillermo Villa¹, Raúl Morano¹, Antonio Román² y Joan Gil³

¹ Departamento de Evaluación de Medicamentos, GlaxoSmithKline, Madrid, España

² Servicio de Neumología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

³ Servicio de Neumología, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Resumen

Objetivo: Se pretende evaluar la eficiencia del tratamiento secuencial de combinación de la hipertensión arterial pulmonar iniciado con antagonistas del receptor de la endotelina, ambrisentan o bosentan, seguido de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Métodos: Se desarrolló un modelo de Markov basado en las cuatro clases funcionales de la New York Heart Association. Un panel de tres expertos alcanzó un consenso sobre el manejo del paciente basado en la práctica clínica. Los pacientes revisaron su tratamiento cada 12 semanas, en función de su estado de salud y de la medicación recibida previamente. Se incluyeron costes farmacológicos y costes asociados al manejo de eventos adversos (EA) muy frecuentes, en un horizonte de 60 semanas. Los resultados se expresaron en términos de los años de vida ajustados por calidad (AVAC). Se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico.

Resultados: No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en los AVAC por paciente y año para el inicio con ambrisentan y bosentan: 0,6853 y 0,6902, respectivamente. El inicio con ambrisentan resultó en un coste farmacológico y asociado al manejo de EA menor: 35.550 € y 117 € frente a 40.224 € y 171 €. En el análisis de sensibilidad, el inicio con ambrisentan presentó una diferencia de costes totales negativa y significativa: -4.982 €; IC95%[-8.014 €; -2.500 €]; mientras que no se detectaron diferencias significativas en los AVAC: -0,0044; IC95%[-0,0189; 0,0101].

Conclusiones: El tratamiento secuencial de combinación de la HAP iniciado con ambrisentan, seguido de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostanoides, proporciona resultados en salud comparables y menores costes que el tratamiento iniciado con bosentan.

Efficiency of initiation with ambrisentan versus bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension

Abstract

Objective: To evaluate the efficiency of initiation with endothelin receptor antagonists, ambrisentan or bosentan, followed by sequential combination with phosphodiesterase-5 inhibitors and prostanoids in the treatment of pulmonary arterial hypertension, from the Spanish National Health System perspective.

Methods: A Markov model was developed based on the four New York Heart Association functional classes. A panel of three experts reached a consensus on patient management based on clinical practice. Patients revised their treatment every 12 weeks, based on their health status and previous medication records. Pharmacological treatment costs and costs associated with very frequent adverse events (AE) were considered in a horizon of 60 weeks. Outcomes were measured in quality-adjusted life years (QALY). A probabilistic sensitivity analysis was performed.

Results: No clinically relevant differences in QALY per-patient and year were found for initiation with ambrisentan and bosentan: 0.6853 and 0.6902, respectively. Initiation with ambrisentan resulted in lower pharmacological treatment and AE management costs: €35,550 and €117 versus €40,224 and €171. In the sensitivity analysis, initiation with ambrisentan resulted in a negative significant cost difference: €-4,982; CI95%[€-8,014; €-2,500]; while no significant differences in QALY were found: -0.0044; CI95%[-0.0189; 0.0101].

Conclusions: Initiation with ambrisentan followed by sequential combination with phosphodiesterase-5 inhibitors and prostanoids yields comparable outcomes at lower costs than initiation with bosentan.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raul.l.morano-larragueta@gsk.com (Raúl Morano).

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial pulmonar; Farmacoeconomía; Modelos económicos

Farm Hosp. 2013;37(5):358-365

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es un síndrome clínico de disnea y fatiga causado por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, sin origen cardíaco o respiratorio identificable, que progresa hacia una insuficiencia del ventrículo derecho y una muerte prematura¹. La HAP puede clasificarse, según su origen, como idiopática, heredable o asociada a otras patologías, como la enfermedad del tejido conectivo². La HAP es una enfermedad rara que presenta una incidencia y prevalencia de 3,7 y 16 casos por millón de habitantes adultos en España, respectivamente. La supervivencia a 5 años del paciente con HAP es del 68%³.

Las opciones de tratamiento farmacológico de la HAP derivan de las tres rutas identificadas en la patogénesis de la enfermedad: la ruta de la endotelina, la ruta del óxido nítrico y la ruta de la prostaciclina. Así pues, los fármacos empleados en el tratamiento de la HAP se pueden clasificar según las dianas bioquímicas sobre las que actúan: antagonistas del receptor de la endotelina (ARE): ambrisentan y bosentan; inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), vasodilatadores por la vía del óxido nítrico: sildenafil y tadalafil; y prostanoideos, análogos de la prostaciclina: epoprostenol, iloprost y treprostinil.

El actual paradigma de tratamiento de la HAP propone el inicio con un fármaco oral, al que se van añadiendo de forma secuencial otros fármacos orales y, finalmente, prostanoideos⁴. El paciente con respuesta clínica inadecuada al tratamiento farmacológico es candidato a recibir un trasplante pulmonar². Debido a la naturaleza crónica y progresiva de la HAP, que requiere un tratamiento combinado secuencial, el coste es elevado. Al coste puramente farmacológico, hay que añadirle los costes asociados al manejo de eventos adversos (EA) que puedan producirse. Hasta la fecha, no se dispone de evidencia económica en nuestro país que evalúe la eficiencia del manejo de los pacientes con HAP que inician tratamiento con ARE.

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficiencia del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo, iniciado con ARE y, en función de la evolución del paciente, seguido de PDE5 y prostanoideos, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud (SNS). Se analizarán los resultados en salud y los costes de dos opciones de tratamiento: ambrisentan en monoterapia durante 12 semanas y posterior combinación secuencial con PDE5 y prostanoideos durante 48 semanas; o bosentan

KEYWORDS

Pulmonary arterial hypertension; Pharmacoeconomics; Economic models

Farm Hosp. 2013;37(5):358-365

tan en monoterapia durante 12 semanas y posterior combinación secuencial con PDE5 y prostanoideos durante 48 semanas.

Métodos

Se desarrolló un modelo de Markov basado en las cuatro clases funcionales (CF) propuestas por la New York Heart Association en función de la dificultad respiratoria, la sintomatología y la limitación en la actividad física que experimentan los pacientes⁵ (Figura 1). Los modelos de Markov son adecuados para describir el curso de enfermedades crónicas. En ellos, una determinada patología se simplifica mediante un número reducido de estados de salud relevantes entre los que, en cada ciclo, los pacientes transitan con una determinada probabilidad (PT). Mediante la asignación de resultados y costes a cada estado de salud, es posible evaluar la eficiencia de las distintas alternativas terapéuticas a lo largo del horizonte temporal elegido⁶.

Una de las principales limitaciones de los modelos de Markov es su conocida falta de «memoria»⁷. En cada ciclo, el modelo pierde la «noción» del estado de salud en el que se encontraba el paciente en el ciclo anterior. En nuestro caso concreto, por ejemplo, un paciente que permaneciera en CF III a lo largo de varios ciclos sería considerado en todos ellos como un paciente que inicia tratamiento en CF III. La simulación de datos a nivel de paciente permite superar parcialmente la limitación anterior mediante el seguimiento individualizado de la evolución de cada paciente⁷. En este modelo, se simuló datos para 1.000 pacientes individuales (simulación de Monte Carlo de primer orden). La evolución del paciente, es decir, las transiciones entre CF, y la incidencia de EA se modelizaron mediante distribuciones de probabilidad discretas. De esta manera, el modelo tiene en cuenta todos los tratamientos previos que ha recibido el paciente a la hora de asignarle un nuevo tratamiento.

En cuanto a las PT entre CF, no existen comparaciones directas de la eficacia de ambrisentan y bosentan. Sin embargo, dado que las poblaciones de inicio de los ensayos pivotaes son similares⁸⁻¹⁰, las PT entre CF se obtuvieron a partir de los datos de los propios ensayos para las dosis de 5 mg/día y 10 mg/día para ambrisentan* y 125 mg dos veces al día (bid) para bosentan (Figura 1)¹⁰.

* Datos en archivo de los estudios ARIES-1 y ARIES-2, por tratarse de información publicada sólo parcialmente.

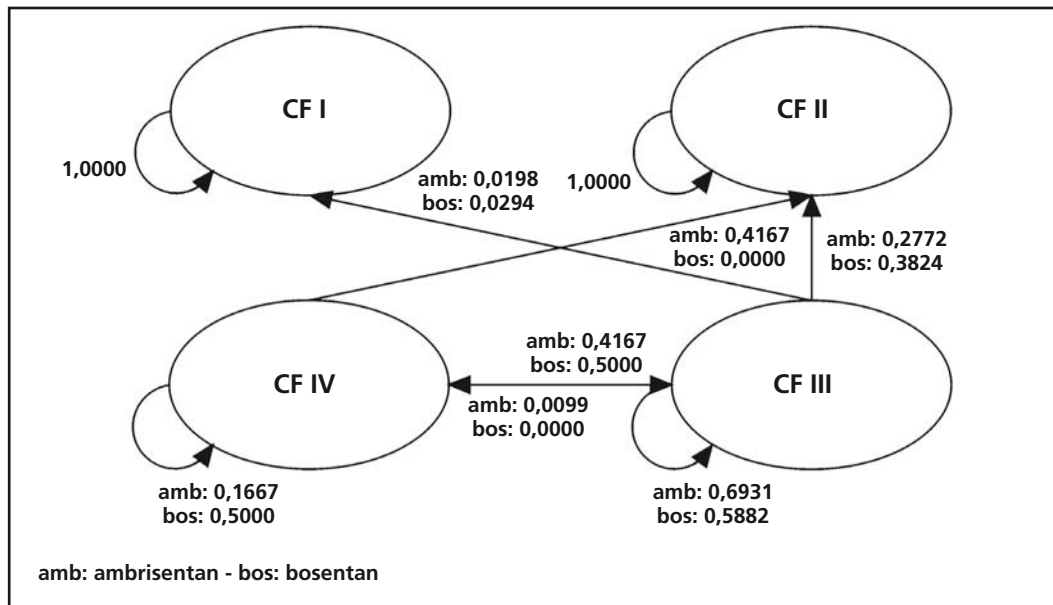


Figura 1. Diagrama del modelo de Markov y probabilidades de transición.

En base a las poblaciones de los ensayos pivotales, sin considerar a los pacientes que se encontraban en CF II en el caso de ambrisentan, se asumió que, en el momento basal, el 90% de los pacientes se encontraba en CF III y que el 10% restante se encontraba en CF IV^{9,10}. Además, las CF I y II se consideraron estados absorbentes a corto plazo^{9,10}, es decir, una vez que el paciente transita desde las CF III y IV a las CF I y II, permanece en ellas. Por esta razón, en este modelo, se ha considerado que ningún paciente inicia tratamiento en CF II.

No se consideraron los estados de trasplante pulmonar y muerte. En el primer caso, en los ensayos pivotales^{9,10}, no se informó sobre pacientes trasplantados. En el segundo caso, en el estudio BREATHE-1, se registró una muerte en 144 pacientes que recibían bosentan y 3 muertes en 69 pacientes que recibían placebo ($p=0,25$)¹⁰. En los estudios ARIES-1 y ARIES-2, no se registró ninguna muerte⁹.

Dado que no existen ensayos clínicos a largo plazo que estudien la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, se consideró un horizonte temporal de 60 semanas (5 ciclos de 12 semanas de duración). No se aplicó tasa de descuento alguna, lo que es habitual cuando se considera un horizonte temporal igual o inferior a un año.

Los resultados en salud se midieron en términos de los años de vida ajustados por calidad (AVAC)^{11,12}. Los AVAC se calculan multiplicando el número de años de vida ganados en una intervención por un índice denominado utilidad, que recoge las preferencias sociales por los estados de salud a los que se enfrentará el paciente durante la evolución de su patología¹³. Por convenio, las utilidades se suelen medir en una escala entre cero: muerte o peor estado de salud imaginable; y uno: salud perfecta o mejor estado de salud imaginable^{13,14}. En nuestro caso, se consideraron utilidades dependientes del estado de

salud, es decir, de la CF, que se obtuvieron a partir de la literatura existente^{15,16} (Tabla 1). Dado que ambrisentan y bosentan son fármacos orales y teniendo en cuenta que el manejo del paciente es similar en las dos alternativas de inicio evaluadas, se ha asumido que la vía de administración no tiene un impacto significativo en la calidad de vida del paciente.

Se siguió la perspectiva del SNS, incluyendo costes directos sanitarios. Un panel de tres expertos neumólogos y cardiólogos con experiencia en el tratamiento de la HAP llegó a un consenso sobre el manejo habitual del paciente que inicia tratamiento con ARE. En la práctica clínica, el paciente agotaría las terapias orales, iniciando tratamiento con ARE o PDE5 y añadiendo posteriormente PDE5 o ARE y, finalmente, prostanoideos. Este estudio se ha centrado exclusivamente en el inicio del tratamiento para la HAP con ARE. Los pacientes iniciaron tratamiento con 5 mg/día de ambrisentan o con bosentan, de forma escalonada, hasta una dosis de 125 mg bid. Los pacientes revisaron su tratamiento cada 12 semanas, es decir, un ciclo, en función de su progreso y de todos los tratamientos recibidos en el pasado.

Ambrisentan cuenta con dos presentaciones comercializadas (5 mg y 10 mg) que tienen un mismo precio. Dependiendo del ciclo y según la opinión de los expertos, entre un 10% y un 20% de los pacientes que se encontraban en CF III y requerían eficacia adicional incrementaron su dosis a 10 mg/día, retrasando la adición de nuevos fármacos. Esta asunción está respaldada por los ajustes de dosis observados a un año en el ensayo de extensión ARIES-E¹⁷, en el que, además, un 91% de los pacientes permanecía en monoterapia.

Se asumió que los pacientes que transitaban a las CF I o CF II mantenían su tratamiento previo. Los pacientes que mantenían o empeoraban su CF debían revisar su tratamiento, bien aumentando la dosis o bien añadiendo

Tabla 1. Parámetros del modelo

	Parámetros determinísticos		Distribución	Parámetros probabilísticos	
	Ambrisentan	Bosentan		Ambrisentan	Bosentan
Probabilidades de transición:					
Desde CF III	Ver figura 1		Dirichlet	2, 28, 70, 1	2, 26, 40, 0
Desde CF IV	Ver figura 1		Dirichlet	0, 5, 5, 2	0, 0, 3, 3
Incidencia de eventos adversos:					
Alteraciones hepáticas (>3xLSN)	3,52%	11,20%	beta	4; 109	8; 66
Alteraciones hepáticas (>8xLSN)	0,83%	3,60%	beta	1; 112	3; 71
Edemas	21,83%	13,20%	beta	25; 88	10; 64
Utilidades:					
CF I	0,73		normal	0,73;	0,07
CF II	0,67		normal	0,67;	0,07
CF III	0,60		normal	0,60;	0,06
CF IV	0,52		normal	0,52;	0,05
Costes:					
Ciclo de prostanoides	9.342,81 €		log-normal	9,13;	0,10
Alteraciones hepáticas >3xLSN	196,76 €		log-normal	5,28;	0,10
Alteraciones hepáticas >8xLSN	363,34 €		log-normal	5,89;	0,10
Edemas	85,53 €		log-normal	4,44;	0,10

PDE5 y prostanoides. A fin de simplificar el modelo, dentro de los PDE5, se consideró únicamente el uso de sildenafil. Además, no se incluyó en el análisis el coste de administración de los distintos fármacos ni tampoco el coste de las visitas de seguimiento, ya que, salvo en el caso del manejo de EA, se asumieron comunes a las dos

alternativas evaluadas. Tampoco se contempló el coste de los posibles ingresos hospitalarios por deterioro clínico.

Los algoritmos de manejo consensuados por el panel de expertos se presentan en la figura 2. Los costes farmacológicos, expresados en PVL_{IVA}¹⁸ por tratarse de fárma-

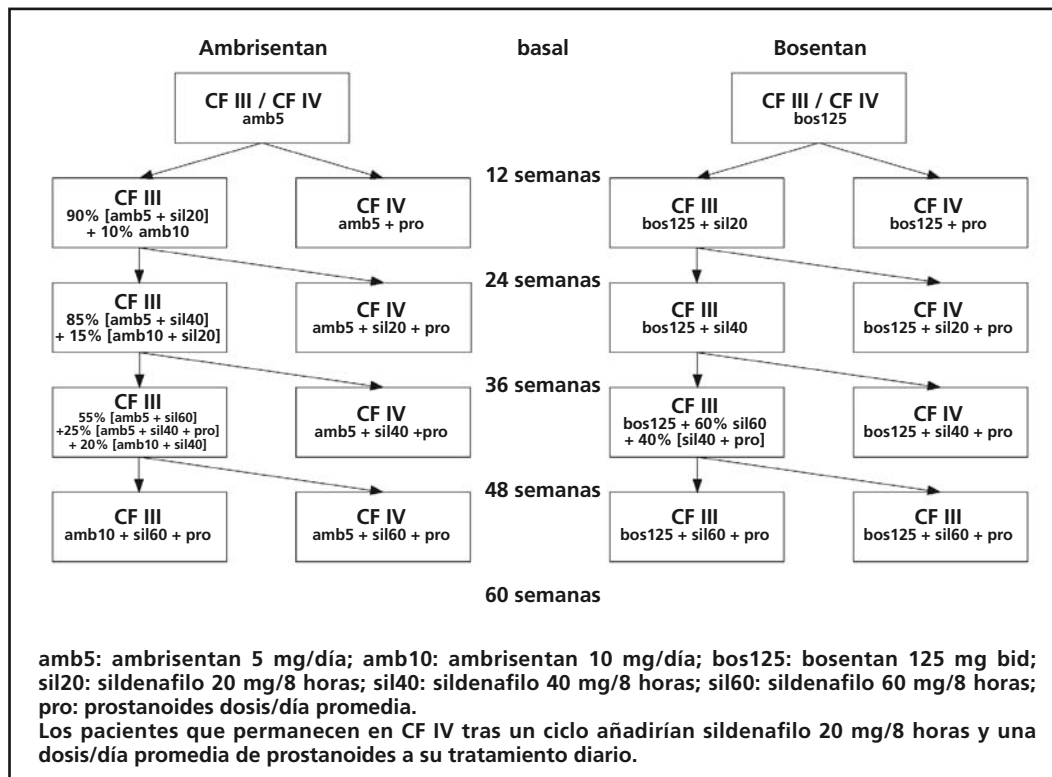


Figura 2. Algoritmo de manejo del paciente.

Tabla 2. Costes farmacológicos de la HAP

	Presentación	PVL _{IVA}	Dosis diaria inicial	Coste por ciclo
Ambrisentan	30 comprimidos, 5 mg o 10 mg	2.149,68 €	5 mg	6.019,10 €
Bosentan	56 comprimidos, 125 mg	2.318,94 €	125 mg bid	6.956,82 €
Sildenafil	90 comprimidos, 20 mg	511,35 €	20 mg/8 horas	1.431,78 €
Epoprostenol	1 vial, 500 mcg	63,00 €	9 ng/kg/min	10.584,00 €
Iloprost	30 ampollas, 10 mcg	487,87 €	30 mcg	8.196,22 €
Treprostinil*	20 ml, 5 mcg/ml	11.744,53 €	9,3 ng/kg/min	9.248,23 €
Prostanoides (promedio)				9.342,81 €

*Treprostinil no se comercializa en España. Se ha considerado la media de los precios de Austria, Alemania, Finlandia, Francia, Holanda e Italia.

cos de uso hospitalario, y las dosis iniciales asumidas, que proceden de los ensayos pivotaes^{9,10,19-22}, se presentan en la tabla 2. En el modelo, se consideró un coste promedio para los prostanoides.

Por otro lado, se incluyeron los costes asociados al manejo de EA identificados como «muy frecuentes» en las fichas técnicas de ambrisentan y bosentan²³, y que fueron considerados económicamente relevantes por el panel de expertos: alteraciones hepáticas y edemas. De acuerdo con la opinión del panel de expertos, no se tuvieron en cuenta las cefaleas, un EA común a las dos opciones de tratamiento y de escasa relevancia económica. La incidencia de alteraciones hepáticas clínicamente significativas (>3xLSN) fue del 3,52% y del 11,20% para ambrisentan y bosentan, respectivamente²⁴. La incidencia de alteraciones hepáticas graves (>8xLSN) fue del 0,83% y del 3,60%, respectivamente²⁴. La incidencia de edemas fue del 21,83% y del 13,20%, respectivamente^{9,24}.

El panel de expertos determinó el consumo de recursos asociado al manejo de alteraciones hepáticas y edemas. Las alteraciones hepáticas clínicamente significativas supondrían una visita al especialista y dos visitas quincenales de seguimiento. Las alteraciones hepáticas graves supondrían una visita de urgencia y tres visitas quincenales de seguimiento. Además, en cada una de estas visitas, se realizaría una analítica. Los costes unitarios de las visitas al especialista (61 €), de las visitas de urgencias (162 €) y de las analíticas (4,59 €) se obtuvieron a partir de la Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud²⁴. Los edemas supondrían una visita al especialista. Se consideró que un tercio de los pacientes con edemas requerirían una segunda visita. Además, estos pacientes deberían recibir tratamiento con diuréticos. Se consideró un consumo de 40 mg/día de furosemida. El PVL_{IVA} de la presentación de 30 comprimidos de 40 mg es de 1,50 €¹⁸.

Se realizó un análisis de sensibilidad determinístico, considerando las mismas PT para las dos alternativas comparadas, siguiendo un enfoque de minimización de costes⁸. En un primer caso, se consideraron las PT de

ambrisentan para ambas alternativas y, en un segundo caso, las de bosentan. Además, se realizó un análisis de sensibilidad sobre la proporción de pacientes que incrementaron la dosis de ambrisentan a 10 mg/día, retrasando la adición de nuevos fármacos. En el caso base, esta proporción variaba entre un 10% y un 20%, dependiendo del ciclo. En el análisis de sensibilidad, esta proporción varía entre un 5% y un 15% (límite inferior) y entre un 15% y un 25% (límite superior).

Finalmente, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico (simulación de Monte Carlo de segundo orden) sobre los parámetros del modelo que presentan incertidumbre: PT, utilidades, incidencia de EA, costes de manejo de EA y coste de los prostanoides. Las distribuciones de probabilidad asumidas²⁵ y su parametrización se presentan en la tabla 1.

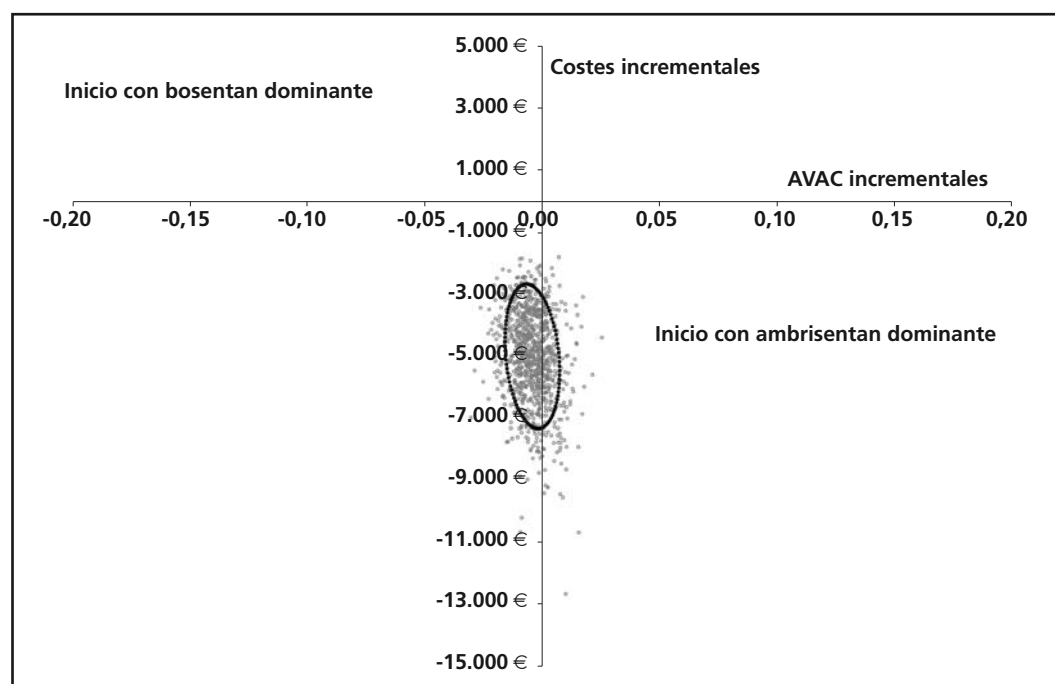
Resultados

En el modelo, no se encontraron diferencias clínicamente relevantes en términos de los AVAC por paciente y año: 0,6853 para el inicio con ambrisentan y 0,6902 para el inicio con bosentan. El inicio con ambrisentan resultó en un coste farmacológico por paciente y año inferior al inicio con bosentan: 35.550 € y 40.224 €, respectivamente. Los costes asociados al manejo de EA también fueron menores en el primer caso: 117 € y 171 €, respectivamente. El inicio con ambrisentan resultó en un coste total evitado por paciente y año de 4.727 €. Cuando se consideraron las mismas PT para las dos alternativas de inicio, siguiendo un enfoque de minimización de costes, el coste total evitado por paciente y año fue de 4.952 €, considerando las PT de ambrisentan, y de 4.767 €, considerando las PT de bosentan. Respecto a la proporción de pacientes que incrementaron la dosis a 10 mg/día de ambrisentan, el coste total evitado por paciente y año oscilaría entre los 4.585 € y los 4.881 € (Tabla 3).

En cuanto al análisis de sensibilidad probabilístico, el inicio con ambrisentan resultó en una diferencia de costes significativamente distinta de cero: -4.982 €;

Tabla 3. Resultados y análisis de sensibilidad

	Inicio con ambrisentan	Inicio con bosentan	Diferencia
Análisis coste-efectividad:			
Coste farmacológico anual	35.550 €	40.224 €	-4.674 €
Coste asociado al manejo de eventos adversos anual	117 €	171 €	-53 €
Coste total anual	35.667 €	40.394 €	-4.727 €
AVAC anuales	0,6853	0,6902	-0,0050
Análisis de sensibilidad determinístico:			
Coste total anual (probabilidades de transición de ambrisentan)	35.675 €	40.628 €	-4.952 €
Coste total anual (probabilidades de transición de bosentan)	35.635 €	40.402 €	-4.767 €
Coste total anual (ambrisentan 10 mg/día, límite inferior)	35.822 €	40.406 €	-4.585 €
Coste total anual (ambrisentan 10 mg/día, límite superior)	35.511 €	40.392 €	-4.881 €
Análisis de sensibilidad probabilístico:			
Coste total anual			-4.982 € [-8.014 €; -2.500 €]
AVAC anuales			-0,0044 [-0,0189; 0,0101]

**Figura 3.** Plano coste-efectividad incremental.

IC95%[-8.014 €; -2.500 €]; mientras que no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en los AVAC por paciente y año: -0,0044; IC95%[-0,0189; 0,0101]. Los resultados del análisis probabilístico se presentan en la figura 3. Como se puede observar, todas las simulaciones realizadas se sitúan en la parte negativa del eje de ordenadas, lo que supone una reducción estadísticamente significativa del coste total en el caso del inicio con ambrisentan. Por otro lado, la elipse de confianza se encuentra centrada en el eje de abscisas, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en la efectividad de las dos alternativas comparadas, medida en AVAC.

Discusión

En este trabajo, se ha evaluado la eficiencia del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo, iniciado con ARE y, en función de la evolución del paciente, seguido de PDE5 y prostanoideos, desde la perspectiva del SNS. Se han analizado los resultados en salud y los costes del inicio con ambrisentan frente a bosentan en el tratamiento de la HAP. Hasta la fecha, no se disponía de evidencia farmacoeconómica en nuestro país que evaluara la eficiencia del manejo de los pacientes con HAP que inician tratamiento con ARE.

No existen comparaciones directas de la eficacia de ambrisentan y bosentan. Sin embargo, dado que las poblaciones de inicio de los ensayos pivotaes son similares, las PT entre CF se obtuvieron de los ensayos clínicos frente a placebo. En nuestro caso, esta aproximación sería más realista que la obtención de PT mediante comparación indirecta ajustada por el método de Bucher²⁶, dado que no se asume proporcionalidad entre las PT de las dos alternativas evaluadas. El modelo no ha detectado diferencias clínicamente relevantes ni estadísticamente significativas en la efectividad de ambrisentan y bosentan, medida en AVAC. Este resultado es consistente con revisiones sistemáticas y meta-análisis previos^{8,27,28} y con la opinión *a priori* del panel de expertos clínicos.

En todos los casos estudiados, el tratamiento secuencial de combinación de la HAP iniciado con ambrisentan, y seguido de PDE5 y prostanoides, supuso un coste menor que el tratamiento iniciado con bosentan. Este resultado es consecuencia no sólo del menor coste del tratamiento en monoterapia con ambrisentan, sino también del retraso en la adición de PDE5 y prostanoides que permite el incremento de dosis a 10 mg/día, al mismo coste que la dosis de 5 mg/día, y del menor coste asociado al manejo de EA. En el estudio ARIES-E¹⁷, la proporción de pacientes que incrementaron la dosis de ambrisentan a 10 mg/día era superior al 15% a un año, al 25% a 2 años y al 35% a 3 años. Por tanto, la ventaja económica de ambrisentan frente a bosentan podría ser superior a la evidenciada en nuestro estudio.

Ciertos pacientes que no responden bien a la dosis de 125 mg bid de bosentan pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se incrementa a 250 mg bid. Sin embargo, la toxicidad hepática de bosentan depende de la dosis administrada, por lo que se aconseja realizar una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo²³. Por otro lado, la utilización de esta dosis supondría duplicar el coste del tratamiento habitual con bosentan. Por esta razón, en el modelo, se ha desestimado el tratamiento con 250 mg bid de bosentan.

Aunque la incidencia de EA tiene un impacto limitado en el coste del manejo del paciente con HAP, la presencia de alteraciones hepáticas graves puede suponer la necesidad de discontinuar el tratamiento con bosentan. En estos casos, ambrisentan ha probado ser una alternativa eficaz y segura de tratamiento²⁹. Una de las limitaciones de este trabajo es que el modelo que se presenta no recoge las consecuencias de las discontinuaciones del tratamiento por toxicidad.

Otra de las limitaciones de este trabajo es la no disponibilidad de ensayos clínicos a largo plazo que estudien la eficacia y seguridad del tratamiento secuencial de combinación de la HAP, lo que justifica la necesidad del uso de modelos para la toma de decisiones³⁰. Por este motivo y a juicio del panel de expertos, el horizonte temporal considerado se ha limitado a 60 semanas. Por la

misma razón, las PT del modelo de Markov corresponden al tratamiento con ARE en monoterapia, dado que éstos son los mejores datos disponibles. Esto quiere decir que se está asumiendo que, a medida que transcurren las semanas y la enfermedad progresa, para mantener la efectividad del tratamiento en monoterapia, se deben incrementar las dosis o añadir nuevos fármacos, algo que parece razonable. Esta limitación, por otro lado, es común a las dos alternativas de tratamiento evaluadas.

Como conclusión, este estudio ha evidenciado que el tratamiento secuencial de combinación de la HAP iniciado con ambrisentan y, en función de la evolución del paciente, seguido de PDE5 y prostanoides, proporciona resultados en salud comparables y menores costes que el tratamiento secuencial de combinación iniciado con bosentan. Estos resultados podrían contribuir a la gestión eficiente del presupuesto asignado al tratamiento de los pacientes con HAP.

Conflicto de intereses

Este trabajo ha sido financiado por GlaxoSmithKline, laboratorio comercializador de ambrisentan (Volibris®). Guillermo Villa y Raúl Morano son empleados de GlaxoSmithKline. Antonio Román y Joan Gil declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Contribución de los autores

Guillermo Villa ha contribuido a la concepción y diseño del trabajo, modelización farmacoeconómica, análisis e interpretación de los datos, escritura del artículo y aprobación de la versión final para su publicación. Raúl Morano, Joan Gil y Antonio Román han contribuido a la concepción y diseño del trabajo, interpretación de los datos, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final para su publicación.

Declaración de publicación preliminar

Este trabajo ha sido presentado parcialmente como póster en el ISPOR 15th Annual European Congress, celebrado en Berlín en noviembre de 2012.

Bibliografía

1. Galiè N, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology, pathobiology, assessment and therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Supl. S:1-90.
2. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá J, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. Versión corregida el 27 de abril de 2011. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1464.e1-e58.
3. Escribano-Subías P, Blanco I, López-Meseguer M, Jiménez López-Guarch C, Román A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.

4. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeier J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:858-63.
5. Harvey RM, EF Doyle EF, Bigger JT, editores. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Boston: Little, Brown & Co; 1994.
6. Briggs A, Sculpher M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998;13:397-409.
7. Briggs A, Claxton K, Sculpher M, editores. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
8. Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a population-based cost-minimization analysis. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7:43-59.
9. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
10. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
11. Torrance GW, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res*. 1972;7:118-33.
12. Torrance GW, Feeny D. Utilities and quality-adjusted life years. *Int J Technol Assess Health Care*. 1989;5:559-75.
13. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL, editores. Methods for the economic evaluation of health care programmes. Oxford: Oxford University Press; 2005.
14. Torrance GW. Measurement of health state utilities for economic appraisal. *J Health Econ*. 1986;5:1-30.
15. Keogh AM, McNeil KD, Włodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:181-7.
16. Garin MC, Clark L, Chumney EC, Simpson KN, Highland KB. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model. *Clin Drug Investig*. 2009;29:635-46.
17. Oudiz R, Allard M, Blair C, Gillies H. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: 3-year outcome. *Chest*. 2011;140 Suppl. 4 Meeting Abstracts.
18. Bot Plus Web [Base de datos en Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos [citado 03-06-2013]. Disponible en <https://botplusweb.portalfarma.com>
19. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
20. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prosta-cyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
21. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
22. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
23. Centro de Información Online de Medicamentos [Base de datos en Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [citado 03-06-2013]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es>
24. Base de Datos de Costes Sanitarios eSalud [Base de datos en Internet]. Oblikue Consulting [citado 03-06-2013]. Disponible en: <http://www.oblikue.com>
25. Briggs A, Claxton K, Sculpher M, editores. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
26. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50:683-91.
27. Macchia A, Marchioli R, Tognoni G, Scarano M, Marfisi R, Tavazzi L et al. Systematic review of trials using vasodilators in pulmonary arterial hypertension: why a new approach is needed. *Am Heart J*. 2010;159:245-57.
28. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
29. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galiè N, Olschewski H et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest*. 2009;135:122-9.
30. López-Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24:154-70.