



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 009-DETS-IETSI-2024**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE BOSENTÁN EN PACIENTES CON
ÚLCERAS DIGITALES ASOCIADAS A ESCLEROSIS SISTÉMICA CON
FALLA Y/O INTOLERANCIA AL USO DE BLOQUEADORES DE
CANALES DE CALCIO Y/O INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Junio, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Veronica Victoria Peralta Aguilar - subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jose Enrique Viton Rubio - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez - profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

- Victor Román Pimentel Quiroz, médico reumatólogo del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el especialista clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de bosentán en pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica con falla y/o intolerancia al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 009-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de bosentán en pacientes con úlceras digitales (UD) asociadas a esclerosis sistémica (ES) con falla y/o intolerancia al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016 (IETSI - EsSalud 2016), el Dr. Victor Román Pimentel Quiroz, médico especialista en reumatología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico bosentán no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, esta tecnología es utilizada para abordar a pacientes con el diagnóstico de esclerosis sistémica y sus complicaciones como úlceras digitales, con la finalidad de brindar mejoría clínica sobre ciertos desenlaces claves tales como disminución del número de nuevas UD.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Victor Pimentel Quiroz, médico especialista en reumatología, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Paciente con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica con falla* y/o intolerancia** al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa
I	Bosentán
C	Mejor terapia de soporte
O	Amputación de falanges Calidad de vida Curación de úlceras*** Persistencia de Raynaud Número de nuevas úlceras digitales Eventos adversos

*Falla terapéutica: no epitelización de la úlcera digital y aumento de nuevas úlceras.

**Intolerancia: taquicardia, síncope.

***Úlceras digitales en general y área dolorosa ≥ 2 mm de diámetro con profundidad visible y pérdida de dermis, susceptible de curación y en una ubicación considerada compatible con una etiología vascular, especificada por protocolo como superficie volar de dedo distal a el pliegue digital interfalángico proximal.

II. ASPECTOS GENERALES

La esclerosis sistémica es una enfermedad reumática fibrosante crónica desencadenada por el sistema autoinmunitario, que afecta la piel y muchos órganos tales como pulmones, el tubo digestivo y el corazón (Hinchcliff y Varga 2008). Se estima que la prevalencia global agrupada de esclerosis sistémica es de 17.6 casos (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 15.1 a 20.5) por 100,000 y la tasa de incidencia global combinada de esclerosis sistémica es de 1.4 casos (IC del 95 %: 1.1 a 1.9) por 100,000 personas/año (Bairkdar et al. 2021). La fisiopatología de esta condición implica un daño endotelial temprano, la presencia de un infiltrado inflamatorio y una respuesta fibrótica resultante. A partir de un trasfondo genético predisponente, un desequilibrio en el sistema inmunológico, tanto adquirido como innato, ocurre la liberación de múltiples citocinas y quimioquinas, junto con autoanticuerpos, los cuales provocan la activación de los fibroblastos y la formación de miofibroblastos, así como la deposición de una sustancia rígida y tejido conectivo endurecido (Cutolo, Soldano, y Smith 2019; Rosendahl, Schönborn, y Krieg 2022).

Las manifestaciones clínicas más relevantes son el fenómeno de Raynaud y las UD. El fenómeno de Raynaud se presenta en prácticamente todos los pacientes con ES, siendo a menudo la manifestación clínica más temprana (Hughes et al. 2021). Las UD son manifestaciones visibles, dolorosas e incapacitantes; consideradas como una complicación grave de la ES por su morbilidad. Asimismo, representan la expresión externa de la isquemia en partes acras (Hughes et al. 2021). Se estima que alrededor del 50 % de pacientes con ES tienen antecedentes de UD y la prevalencia de UD crónicas es de alrededor del 10 % (Marco Matucci-Cerinic et al. 2016; Morrisroe et al. 2019).

En el manejo de la ES, las opciones terapéuticas varían dependiendo de los síntomas y órganos afectados, buscando principalmente prevenir complicaciones (Denton et al. 2016; Kowal-Bielecka et al. 2017). De manera general, el tratamiento puede incluir inmunosupresores para reducir la respuesta inmunitaria anormal y medicamentos que ayuden a mejorar la circulación sanguínea. Por otro lado, el tratamiento busca ser lo más personalizado posible, debido a que cada paciente presenta diferentes complicaciones. Por ejemplo, pacientes que sufren de la complicación de reflujo gastrointestinal usarán inhibidores de la bomba de protones, o pacientes con crisis hipertensivas esclerodérmicas renales serán tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Tradicionalmente, para el manejo de las UD y el fenómeno de Raynaud asociados a ES, se utilizan bloqueadores de canales de calcio e inhibidores de la fosfodiesterasa, que ayudan a dilatar los vasos sanguíneos y mejorar el flujo sanguíneo (J. E. Pope et al. 2023).

Sin embargo, no todos los pacientes responden adecuadamente a estos tratamientos, presentando falla o intolerancia a los mismos. En estos casos, se propone el uso de

inmunomoduladores como la inmunoglobulina G intravenosa, el rituximab, tocilizumab o la ciclofosfamida (Maher et al. 2023). También se ha propuesto el uso de otras terapias, como el bosentán (Hosseinbalam et al., 2023), un antagonista de los receptores de endotelina. Este medicamento actúa inhibiendo a una hormona llamada endotelina 1, una de las sustancias que contribuyen a la vasoconstricción y la proliferación del tejido fibroso, buscando reducir la formación de nuevas úlceras (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2024; European Medicines Agency 2024; Food and Drug Administration 2024).

En el contexto de EsSalud, los pacientes con UD asociadas a ES con falla y/o intolerancia a uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa no disponen de una alternativa terapéutica. En ese sentido, según el clínico especialista, el uso de bosentán podría proporcionar mejores resultados clínicos en términos de mejoría clínica y eventos adversos.

En el Perú, el bosentán cuenta con registros sanitarios aprobados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para su comercialización. Según su ficha técnica del producto bosentán, la dosis y forma de administración de bosentán en pacientes adultos con ES y afectación digital ulcerosa activa consiste en una dosis inicial de 62.5 mg dos veces al día durante cuatro semanas, seguida de un aumento de la dosis a 125 mg dos veces al día como dosis de mantenimiento (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2024). Además, se precisa que la experiencia en estudios clínicos controlados en estos pacientes se limita a seis meses y que la respuesta al tratamiento y la continuidad del tratamiento deberán ser reevaluadas regularmente considerando su relación riesgo/beneficio, ante la potencial toxicidad hepática de bosentán (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2024). Los detalles de los siete registros identificados en DIGEMID se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Registro sanitario de bosentán en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Laboratorio / Fabricante	Presentación	Costo
Pulmofirst	EE04739	MSN Labs Peru S.A.C	MSN LABORATORIES PRIVATE LIMITED	Tableta recubierta 125 mg	S/ 20.00*
Usenta	EE04193	TECNOFARMA S.A.	MONTE VERDE S.A.	Comprimido recubierto 125 mg	NA
Endotan	EE06518	ECZANE PHARMA PERU S.A.C.	LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A.	Comprimido recubierto 125 mg	NA

Canabosen	EE07493	PHARMARIS PERU S.A.C.	GENVION CORPORATION	Tableta recubierta 125 mg	NA
Endotelin	EE07600	DROGUERIA LABORATORIOS PHARMEX S.A.C.	GUTIERREZ GONZALEZ JAIME JOSE GERARDO	Tableta recubierta 125 mg	NA
Buntrexil	EE09742	MEGA LABS LATAM S.A.	COLOMPACK S.A.	Tableta recubierta 125 mg	NA
Buntrexil	EE09807	MEGA LABS LATAM S.A.	COLOMPACK S.A.	Tableta recubierta 62,5 mg	NA

Registros sanitarios encontrados en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 18 de junio de 2024).

(*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada tableta de bosentán de 125 mg. (fecha de consulta 23 de mayo de 2024). NA: no adquirido en EsSalud.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de bosentán en pacientes con UD asociadas a ES con falla y/o intolerancia al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de bosentán en los pacientes con UD asociadas a ES con falla y/o intolerancia a uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de la práctica clínica (GPC) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SING), la International Database of GRADE Guidelines, la Base Regional de Informes de Evaluaciones de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), y el Ministerio de Salud del Perú (MINSa). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

La búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que abordaron la pregunta PICO del presente dictamen. En cuanto a las GPC se priorizaron aquellas

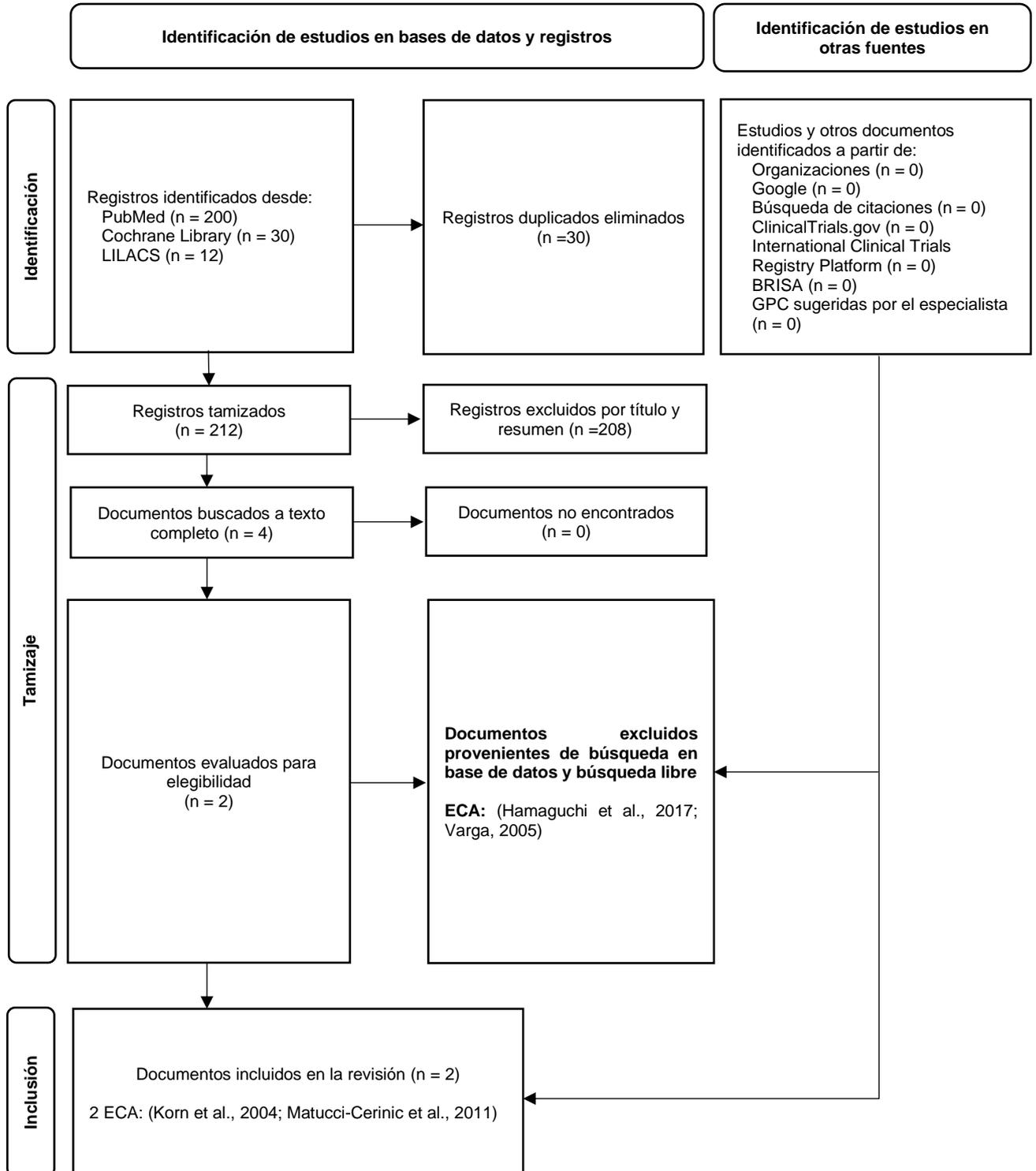
que utilizaron sistemas de graduación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, luego de obtener los resultados de búsqueda en las bases de datos, dos evaluadores de manera independiente realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros, para este proceso se empleó el aplicativo web Rayyan. Ante cualquier conflicto a este nivel, se revisa y se llega a un acuerdo entre los evaluadores y se determina si el estudio será incluido. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los descriptores, estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB2) de Cochrane para los ECA, todos estos en caso correspondan. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta abril de 2024, se identificaron dos ECA (Korn et al., 2004; M. Matucci-Cerinic et al., 2011) que proporcionan información indirecta en relación a la población de interés del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

En la búsqueda bibliográfica del presente dictamen, no se identificó evidencia que aborde específicamente la población de la pregunta PICO (específicamente para aquellos con falla y/o intolerancia al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa); sin embargo, se incluyeron estudios que brindan información de una población más amplia de pacientes con ES y UD en general. Así se incluyeron los ECA RAPIDS-1 y RAPIDS-2 (Korn et al., 2004; M. Matucci-Cerinic et al., 2011).

El ECA RAPIDS-1 es un estudio doble ciego, paralelo y controlado con placebo, que tuvo por objetivo evaluar la eficacia y seguridad de bosentán en la prevención de UD en pacientes con ES (Korn et al., 2004). Se incluyó a pacientes de 18 años o más diagnosticados con ES según la definición de LeRoy et al., y que cumplían criterios de clasificación de ES del *American College of Rheumatology*, tenían historia de una UD documentada dentro de los últimos 12 meses y tuvieran un peso > 40 kg. A los pacientes que ingresaron al estudio se les permitió continuar el tratamiento con fármacos vasodilatadores orales y otros medicamentos orales para el síndrome de Raynaud, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Se excluyeron aquellos pacientes con las siguientes condiciones: i) habían recibido antibióticos por úlceras infectadas, ii) habían recibido prostanoides parenterales en los últimos 3 meses, iii) pacientes con enfermedad renal activa o enfermedad cardíaca o pulmonar avanzada o que estaban clínicamente inestables por otras razones, iv) pacientes con niveles de aminotransferasas séricas > 3 veces el límite superior del rango normal.

Se incluyó a 122 pacientes que fueron distribuidos en el grupo bosentán (n = 79) y en el grupo placebo (n = 43) para el análisis final de eficacia por intención a tratar. La edad promedio fue de 53.9 años (desviación estándar [SD] de 12.8) en el grupo tratado con bosentán y de 48.0 años (SD de 12.2) en el grupo tratado con placebo. En cuanto al sexo, el 74.7 % de los participantes en el grupo tratado con bosentán eran mujeres, mientras que en el grupo placebo el porcentaje fue del 86.0 %. La duración media de la enfermedad (en meses) fue de 119.5 (SD de 81.9) en el grupo tratado con bosentán y de 91.5 (SD 72.3) en el grupo tratado con placebo. Además, se observó que más pacientes presentaban al menos una UD al inicio del estudio en el grupo tratado con bosentán (67.1 %) en comparación con el grupo placebo (55.8 %). Este ECA tuvo como desenlace primario el número de nuevas UD desarrolladas hasta la semana 16. Cabe destacar que, como desenlace secundario de interés para el presente dictamen, el estudio evaluó la funcionalidad para vestirse, higiene personal, agarre y función de la mano como componentes de una versión modificada del score *Health Assessment*

Questionnaire (HAQ), empleado para evaluar la calidad de vida en pacientes con esclerosis sistémica (J. Pope 2011).

De esta manera, se observó que durante las primeras 16 semanas, los pacientes que recibieron bosentán desarrollaron en promedio 1.4 nuevas UD por paciente, en comparación con 2.7 UD por paciente en el grupo placebo ($p < 0.0083$). Además, entre los individuos que ya tenían UD al inicio del estudio, aquellos tratados con bosentán desarrollaron un promedio de 1.8 nuevas UD por paciente durante las primeras 16 semanas del estudio, en comparación con 3.6 UD por paciente en el grupo de placebo ($p < 0.0075$). No se observaron diferencias estadísticas en la funcionalidad según la puntuación global de HAQ entre ambos grupos. No se informaron los puntajes respectivos ni valores p . Se evaluaron los componentes vestirse, asearse y agarre del score HAQ por separado, así como una puntuación compuesta para los 3 componentes relacionados con la función de la mano a consideración de los investigadores. En cuanto a la función de la mano, se registró un cambio promedio de -0.29 en la puntuación general ($p < 0.005$) en los pacientes tratados con bosentán en comparación con los del grupo de placebo. Al analizar los componentes individuales del HAQ, se observó una mejora en la puntuación promedio para vestirse de -0.29 ($p = 0.02$), para el aseo personal de -0.36 ($p = 0.03$) y no se encontró diferencias en el componente de agarre en los pacientes tratados con bosentán respecto a los del grupo de placebo. No obstante, aún no se ha establecido en qué medida estos cambios y diferencias encontradas son clínicamente relevantes.

En el análisis del perfil de seguridad, la cefalea (16.5 %) y las pruebas de función hepática anormales (11.4 %) fueron los eventos adversos específicos más frecuentes en el grupo tratado con bosentán. Por otro lado, en el grupo placebo, la cefalea (16.3 %), artralgia (16.3 %) e infecciones del tracto respiratorio superior (14.0 %) fueron los eventos adversos más comunes. Cinco pacientes (3 en el grupo de placebo y 2 en el grupo de bosentán) presentaron eventos adversos serios durante el estudio. Uno de los pacientes tratados con bosentán desarrolló disnea, palpitaciones y taquicardia ventricular, requiriendo dos hospitalizaciones. Otro paciente en el mismo grupo también presentó taquicardia ventricular, que también requirió hospitalización. En el grupo que recibió placebo, un paciente presentó esofagitis y vómitos lo suficientemente graves como para requerir hospitalización, mientras que otro desarrolló isquemia digital severa y persistente. Además, un paciente tuvo edema pulmonar por altitud, síndrome de altitud elevada y disnea recurrente.

Respecto al análisis crítico del ECA, no se estimó un tamaño muestral y no se detalla el proceso de ocultamiento de la asignación a los participantes incluidos. Asimismo, no se especificó si los encargados de administrar las intervenciones y los evaluadores de los pacientes estaban cegados. Además, se observaron diferencias en las características basales en ambos grupos de tratamiento. No se tiene acceso al protocolo del estudio para poder evaluar el dominio de selección de resultados. Finalmente, 5 de los 23 autores declararon tener vínculos con el fabricante de la tecnología sanitaria evaluada.

Este escenario podría afectar tanto la presentación como la interpretación de los hallazgos del estudio (Lundh et al. 2017).

El ECA RAPIDS-2 es un estudio doble ciego, paralelo y controlado con placebo publicado por Matucci et al. que tuvo como objetivo primario evaluar el efecto de bosentán en la reducción de nuevas UD isquémicas y su curación en pacientes con ES (M. Matucci-Cerinic et al., 2011). Además, se planteó como objetivo secundario evaluar el efecto de bosentán en el dolor, discapacidad y seguridad. La población de estudio estuvo conformada por pacientes mayores de 18 años diagnosticados con ES según los criterios de *American College of Rheumatology* con al menos una UD activa definida como aquella con inicio entre 1 semana y 3 meses antes de la aleatorización que fue seleccionada por el investigador y la denominó «ulcera cardinal» (área dolorosa, diámetro mínimo de 2 mm, profundidad visible con pérdida de dermis, susceptible de curación, y localizada en una zona considerada de origen vascular). Se excluyeron aquellos pacientes con las siguientes condiciones: i) habían recibido prostanoides intravenosos en los 3 meses anteriores, ii) habían usado inhibidores de la fosfodiesterasa para otros fines que no fueran el tratamiento intermitente de la disfunción eréctil masculina, iii) habían recibido prostanoides inhalados u orales, iv) habían inyectado toxina botulínica en un dedo afectado dentro de 1 mes, v) habían recibido antibióticos sistémicos para tratar a las UD isquémicas infectadas dentro de las 2 semanas previas a la aleatorización, vi) pacientes con peso corporal < 40 kg, vii) hipertensión pulmonar grave clase III o IV de la OMS, viii) insuficiencia hepática de moderada a grave o niveles de aminotransferasas séricas > 3 veces el límite superior del rango normal.

Se incluyó a 188 pacientes que fueron distribuidos en el grupo bosentán (n = 98) y en el grupo placebo (n = 90) para el análisis final de eficacia por intención a tratar (ITT). En el estudio, se asignaron aleatoriamente para recibir tratamiento, con un promedio de tiempo de tratamiento de 22.7 ± 0.9 semanas en el grupo de bosentán y de 24.5 ± 0.9 semanas en el grupo de placebo. El promedio de edad fue de 48.4 años (SD de 12.9) en el grupo de bosentán, en comparación con 50.7 años (SD de 12.0) en el grupo de placebo. Asimismo, el promedio del número de UD al inicio del estudio fue de 3.7 (SD de 4.4) y 3.6 (SD de 3.3) en el grupo de bosentán y placebo, respectivamente.

Este ECA tuvo como desenlaces principales: (1) promedio de nuevas UD isquémicas por paciente hasta la semana 24, (2) el tiempo hasta la curación de la úlcera cardinal¹ hasta la semana 24 en pacientes con cicatrización de la úlcera cardinal mantenida durante 12 o más semanas². Cabe destacar que como desenlaces secundarios y

¹ Área dolorosa > 2 mm de diámetro con profundidad visible y pérdida de dermis, susceptible de cicatrización y en una ubicación compatible con una etiología vascular, especificada por protocolo como superficie volar del dedo distal al pliegue digital interfalángico proximal.

² La cicatrización se definió como la epitelización completa, independientemente del dolor residual. El mantenimiento de la cicatrización de la úlcera cardenal requería que no se produjera ninguna recidiva en la localización original o contigua a ella en la semana 24 (si la cicatrización se produjo antes de la semana 12 o en ella) o durante 12 semanas

exploratorios se incluyó a los siguientes: (1) reducción del número de nuevas UD y número general de UD hasta la semana 24, (2) curación hasta la semana 24, (3) dolor y discapacidad evaluado en una escala visual analógica y el índice de discapacidad HAQ.

Se encontró que, después de 24 semanas de tratamiento con bosentán hubo una disminución del 30 % en la incidencia de nuevas UD comparado con placebo (1.9 nuevas UD, IC del 95 %: 1.4 a 2.3, con bosentán frente a 2.7, IC del 95 %: 2.0 a 3.4, con placebo, $p = 0.0351$). No se encontraron diferencias en el tiempo hasta la curación de la úlcera cardinal, ni en los tiempos hasta la curación para todas las UD iniciales o para todas las nuevas UD hasta la semana 24. Por otra parte, no se observaron diferencias en la curación de todas las UD (iniciales y nuevas combinadas) entre los que recibieron bosentán (36.8 %, 35 de 95 pacientes) o placebo (39.3 %, 35 de 89 pacientes) (riesgo relativo [RR] 0.94, IC del 95 %: 0.65 a 1.35, $p = 0.76$).

En el ECA, no se realizó la evaluación directa de la calidad de vida. Sin embargo, se abordaron indicadores indirectos de esta, como el dolor y la discapacidad. Las medidas calificadas por los pacientes de dolor general en la mano y dolor de la úlcera cardinal, evaluadas mediante escalas analógicas visuales, no mostraron diferencias del tratamiento en el dolor en la semana 24 (-1.7, IC del 95 %: -11.4 a 7.9, $p = 0.73$ y -1.6, IC del 95 %: -11.5 a 8.3, $p = 0.75$, respectivamente). Del mismo modo, los cambios desde el inicio en el índice de discapacidad HAQ y el índice de discapacidad de la mano en la semana 24 también fueron similares en ambos grupos de tratamiento (-0.04, IC del 95 %: -0.15 a 0.08, $p = 0.51$ y -0.04, IC del 95 %: -0.20 a 0.12, $p = 0.62$, respectivamente). Estos resultados sugieren una falta de efecto diferencial del tratamiento en el alivio del dolor y la discapacidad en pacientes con UD.

En el análisis del perfil de seguridad, se registró al menos un evento adverso (EA) en el 86.5 % y 84.4 % en los pacientes tratados con bosentán y placebo, respectivamente. En el grupo que recibió bosentán, se observó una mayor incidencia de edema periférico (18.8 % vs. 4.4 %), elevación de transaminasas (12.5 % vs. 2.2 %) y artralgias (10.4 % vs. 6.7 %) en comparación con el grupo placebo. En general, los EA llevaron a la interrupción del tratamiento del estudio en el 15.6 % de los pacientes tratados con bosentán y en el 12.2 % de los pacientes tratados con placebo. En el análisis de ocurrencia de al menos un evento adverso serio (EAS), se produjeron en el 9.4 % y el 16.7 % de los pacientes tratados con bosentán y placebo, respectivamente. Se reportó neumonía grave en varios pacientes con bosentán, mientras que un paciente con placebo falleció por síndrome de dificultad respiratoria aguda durante el seguimiento posterior al tratamiento. Los EAS no fueron detallados en el artículo y no se encontró información específica de EAS en la plataforma de ClinicalTrials.

de observación con una ampliación permitida del periodo de tratamiento (si la cicatrización se produjo después de la semana 12).

Respecto al análisis crítico del ECA, es probable que la selección de participantes haya variado entre centros y no se estimó un tamaño muestral. La definición de UD activa se basó en criterios predefinidos a discreción del investigador, esta definición aún podría ser imprecisa, subjetiva y alterar los resultados finales. Además, el estudio enfrentó desafíos relacionados con la pérdida de datos, los cuales fueron abordados mediante el uso de modelos de imputación múltiple. No obstante, la validez de estos análisis se ve influenciada por las suposiciones sobre la naturaleza de los datos faltantes, lo que podría comprometer la fiabilidad de las conclusiones obtenidas. Finalmente, la financiación proporcionada por *Actelion Pharmaceuticals*, así como la participación de 16 de los 19 autores que tienen vínculos con la compañía, podría influir en la presentación e interpretación de los hallazgos del estudio (Lundh et al. 2017).

De manera general, tanto en el ECA RAPIDS-1 como en el ECA RAPIDS-2, se encontró que los pacientes que recibieron bosentán comparados con los que recibieron placebo, tuvieron una menor incidencia de UD. Estos hallazgos respaldan el beneficio de bosentán en la prevención de UD en pacientes con ES. Por otro lado, en otros desenlaces de interés, bosentán no fue eficaz para la curación de UD. Aunque no se evaluó directamente la calidad de vida, se observaron mejoras en algunas de sus dimensiones, como la función de la mano en pacientes tratados con bosentán en el estudio RAPIDS-1. Sin embargo, no se encontraron diferencias en el dolor o la discapacidad entre los grupos de tratamiento en el estudio RAPIDS-2. Esto sugiere que, mientras bosentán puede tener beneficios en términos de función física, su impacto en la calidad de vida a nivel global puede ser limitado. Ambos estudios reportaron eventos adversos asociados con el tratamiento con bosentán, incluyendo edema periférico y elevaciones de transaminasas. Aunque la incidencia de eventos adversos serios fue similar entre los grupos de tratamiento, es importante tener en cuenta los posibles riesgos asociados con el uso de bosentán en pacientes con ES. Asimismo, se identificaron varias limitaciones en la evidencia incluida, así como la antigüedad de los estudios para una enfermedad poco frecuente, y la ausencia de evidencia científica para responder directamente a la pregunta PICO, que deben ser consideradas al momento de tomar decisiones.

En la población de interés, se debe tener en consideración que la ES con UD representa una enfermedad poco frecuente y los pacientes con esta afección enfrentan complicaciones adicionales como la falla y/o intolerancia a los tratamientos disponibles. Esta situación podría agravar su condición, ya que las opciones de tratamiento son muy limitadas y la evidencia para esta enfermedad es de baja calidad metodológica, con escaso número de pacientes o incluso ausente. En la evidencia incluida, el estudio RAPIDS-2 encontró que el 56.4 % de los pacientes habían utilizado bloqueadores de canales de calcio, mientras que solo el 3.2 % había usado inhibidores de la fosfodiesterasa. Por otro lado, en el estudio RAPIDS-1, se encontró que el 47.4 % de los pacientes habían tomado bloqueadores de canales de calcio, pero no se proporcionaron datos sobre el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa. Sin embargo, es importante destacar que no se proporcionaron detalles sobre las razones de la

discontinuación de estos medicamentos, ya sea por falta de eficacia, intolerancia o cualquier otra causa. Esta falta de información no permite determinar si se incluyeron a pacientes con las características clínicas de la población de interés definida en el PICO de este dictamen.

En EsSalud, los pacientes con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica con falla y/o intolerancia al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa, no cuentan con opciones de tratamiento, encontrándose en un escenario de vacío terapéutico. En este escenario, aunque bosentán no ha mostrado una mejora directa en las UD existentes, la reducción de la aparición de nuevas UD y la mejora en la funcionalidad motora puede traducirse en un beneficio para la población de la pregunta PICO, por lo que resulta prudente sugerir la incorporación de esta tecnología sanitaria en EsSalud.

En conclusión, con todo lo mencionado previamente, se consideraron los siguientes aspectos: i) dado que la esclerosis sistémica es una enfermedad rara, la población de interés para este dictamen sería muy pequeña; ii) actualmente, en el contexto de EsSalud, estos pacientes no disponen de una alternativa de tratamiento para las úlceras digitales, lo que representa un vacío terapéutico; iii) al tratarse de una enfermedad poco frecuente, la evidencia disponible se limita a unos pocos estudios, más aún para pacientes con características específicas como falla y/o intolerancia a tratamientos previos; iv) si bien no se identificó evidencia científica que respondiera directamente a la pregunta PICO, se incluyeron estudios para una población más amplia; v) en general, la evidencia evaluada sugiere que bosentán ofrecería algunos beneficios en términos de la incidencia de úlceras digitales y no ha mostrado un perfil de seguridad desfavorable comparado con placebo; vi) en la institución se tiene experiencia en el uso de la tecnología solicitada en diversos grupos poblacionales. En consecuencia, bosentán puede ser una alternativa aceptable para atender la necesidad de esta población.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de bosentán en pacientes con UD asociadas a ES con falla y/o intolerancia a uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bairkdar, Majd, Marios Rossides, Helga Westerlind, Roger Hesselstrand, Elizabeth V Arkema, y Marie Holmqvist. 2021. «Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis Globally: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis». *Rheumatology* 60 (7): 3121-33. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab190>.
- Cutolo, Maurizio, Stefano Soldano, y Vanessa Smith. 2019. «Pathophysiology of Systemic Sclerosis: Current Understanding and New Insights». *Expert Review of Clinical Immunology* 15 (7): 753-64. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1614915>.
- Denton, Christopher P., Michael Hughes, Nataliya Gak, Josephine Vila, Maya H. Buch, Kuntal Chakravarty, Kim Fligelstone, et al. 2016. «BSR and BHPR Guideline for the Treatment of Systemic Sclerosis». *Rheumatology* 55 (10): 1906-10. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew224>.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2024. «Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Pulmofirst. Bosentan 125 mg». https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE04739_FT_V01.pdf.
- European Medicines Agency. 2024. «Tracleer». 2024. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tracleer>.
- Food and Drug Administration. 2024. «Tracleer». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209279s000lbl.pdf.
- Hinchcliff, Monique, y John Varga. 2008. «Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease». *American Family Physician* 78 (8): 961-68.
- Hosseinbalam, Marziyeh, Rasool Nouri, Ziba Farajzadegan, y Peyman Mottaghi. 2023. «Effectiveness of Bosentan in the Treatment of Systemic Sclerosis-Related Digital Ulcers: Systematic Review and Meta-Analysis». *Journal of Research in Medical Sciences* 28 (1): 3. https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_386_22.
- Hughes, Michael, Yannick Allanore, Khadija El Aoufy, Christopher P. Denton, Dinesh Khanna, Thomas Krieg, y Marco Matucci-Cerinic. 2021. «A Practical Approach to the Management of Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: A Narrative Review». *JAMA Dermatology* 157 (7): 851. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.1463>.
- IETSI - EsSalud. 2016. «Resolución N° 014-IETSI-ESSALUD-2016». https://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/normas/Directiva_003_2016_Fuera_de_Petitorio_Concordada310717.pdf.
- Korn, J. H., M. Mayes, M. Matucci Cerinic, M. Rainisio, J. Pope, E. Hachulla, E. Rich, et al. 2004. «Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Prevention by Treatment with Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist». *Arthritis & Rheumatism* 50 (12): 3985-93. <https://doi.org/10.1002/art.20676>.
- Kowal-Bielecka, Otylia, Jaap Fransen, Jerome Avouac, Mike Becker, Agnieszka Kulak, Yannick Allanore, Oliver Distler, et al. 2017. «Update of EULAR Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (8): 1327-39. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>.
- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». Editado por Cochrane Methodology Review Group. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017 (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- Maher, Toby M, Veronica A Tudor, Peter Saunders, Michael A Gibbons, Sophie V Fletcher, Christopher P Denton, Rachel K Hoyles, et al. 2023. «Rituximab versus Intravenous Cyclophosphamide in Patients with Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in the UK (RECITAL): A Double-Blind, Double-Dummy, Randomised, Controlled, Phase 2b Trial». *The Lancet*

- Respiratory Medicine* 11 (1): 45-54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00359-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00359-9).
- Matucci-Cerinic, M., C. P. Denton, D. E. Furst, M. D. Mayes, V. M. Hsu, P. Carpentier, F. M. Wigley, et al. 2011. «Bosentan Treatment of Digital Ulcers Related to Systemic Sclerosis: Results from the RAPIDS-2 Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 70 (1): 32-38. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.130658>.
- Matucci-Cerinic, Marco, Thomas Krieg, Loic Guillevin, Barbara Schwierin, Daniel Rosenberg, Peter Cornelisse, y Christopher P Denton. 2016. «Elucidating the Burden of Recurrent and Chronic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Long-Term Results from the DUO Registry». *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (10): 1770-76. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208121>.
- Morrisroe, Kathleen, Wendy Stevens, Joanne Sahhar, Gene-Siew Ngian, Nava Ferdowsi, Catherine L. Hill, Janet Roddy, Jennifer Walker, Susanna Proudman, y Mandana Nikpour. 2019. «Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Their Epidemiology, Clinical Characteristics, and Associated Clinical and Economic Burden». *Arthritis Research & Therapy* 21 (1): 299. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-2080-y>.
- Pope, Janet. 2011. «Measures of Systemic Sclerosis (Scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), Physician- and Patient-Rated Global Assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS)». *Arthritis Care & Research* 63 (S11). <https://doi.org/10.1002/acr.20598>.
- Pope, Janet E., Christopher P. Denton, Sindhu R. Johnson, Andreu Fernandez-Codina, Marie Hudson, y Tatiana Nevskaya. 2023. «State-of-the-Art Evidence in the Treatment of Systemic Sclerosis». *Nature Reviews Rheumatology* 19 (4): 212-26. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00909-5>.
- Rosendahl, Ann-Helen, Katrin Schönborn, y Thomas Krieg. 2022. «Pathophysiology of Systemic Sclerosis (Scleroderma)». *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences* 38 (3): 187-95. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12505>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir bosentán debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica con falla y/o intolerancia al uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con el diagnóstico de base de esclerosis sistémica. - Paciente con el diagnóstico de úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémica - Reporte de falla** y/o intolerancia*** a uso de bloqueadores de canales de calcio y/o inhibidores de la fosfodiesterasa - Ausencia de contraindicación[€] de uso de bosentán, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID^ø.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N° 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM[‡]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[£]. - Otros según información de la etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de reumatología.

**Falla terapéutica: no epitelización de la úlcera digital y aumento de nuevas úlceras.

***Intolerancia: taquicardia, síncope.

€Contraindicaciones: a) hipersensibilidad a los principios activos y/o alguno de los excipientes incluidos en la sección; b) Insuficiencia hepática de moderada a grave; c) valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad; d) empleo concomitante de ciclosporina A; e) embarazo; y d) mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable.

£Respuesta clínica: no aumento de úlceras digitales existentes.

†Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" §El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

øDIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas

‡RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 8 de abril de 2024		Resultado
Estrategia	#1	("Scleroderma, Systemic"[Mesh] OR "Systemic sclero**"[tiab]) AND ("Bosentan"[Mesh] OR Tracleer[tiab])	200

Tabla 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 8 de abril de 2024		Resultado
Estrategia	#1	([mh "Scleroderma, Systemic"] OR ("Systemic" NEAR/2 sclero*):ti,ab)	1701
	#2	([mh Bosentan] OR Tracleer:ti,ab)	292
	#3	#1 AND #2	30

Tabla 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 8 de abril de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((MH Scleroderma, Systemic) OR (Systemic AND sclero\$)) AND (MH Bosentan OR Tracleer)	12