

## SECCIONES DE ESTE DOCUMENTO

### I. INFORME DE EVALUACIÓN

## I. EVALUACIÓN SOBRE INTERCAMBIABILIDAD, UTILIZACIÓN Y PRESCRIPCIÓN DE TREPROSTINIL SUBCUTÁNEO EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR TIPO 1, CLASE FUNCIONAL II-IV

El presente Informe de Evaluación se elabora considerando la consulta recibida respecto de la pertinencia de la cobertura e intercambiabilidad de las formas comerciales Treprostnil subcutáneo para Hipertensión arterial pulmonar (HAP) tipo I.

El mismo contiene:

- 1-Introducción
- 2- Consulta recibida
- 3- Objetivo y Pregunta de investigación
- 4- Metodología
- 5- Tecnología
- 6- Resultados
- 7- Valoración realizada
- 8- Bibliografía

### 1-Introducción

La Hipertensión arterial pulmonar es una condición de salud poco frecuente en la población, de alto impacto debido a su curso y pronóstico frecuentemente letal. La HAP se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) > 20 mmHg en reposo. Tiene una incidencia de 1 a 2,4 casos por millón de habitantes, y una prevalencia del 1% de la población mundial, más frecuente en mujeres y con una sobrevida dependiente del nivel de compromiso o clase funcional (CF). <sup>1</sup>Los principales síntomas y signos son la dificultad respiratoria, fatiga y el compromiso del ventrículo derecho. Se trata de una condición hemodinámica que comparten múltiples etiologías y se clasifica clínicamente en 6 grupos. La HAP tipo 1 o primaria, a su vez puede estratificarse en cuatro (4) clases funcionales (CF) según la clasificación funcional de la Organización Mundial de la Salud (WHO-FC), que es el mayor predictor actualmente de sobrevida de los pacientes: **el empeoramiento en la clase funcional es un signo de agravamiento de los pacientes.** <sup>2</sup>

Existen pocos datos de la región sobre la epidemiología de la condición, pero Argentina ha conformado en 2021 el primer registro argentino de hipertensión arterial pulmonar (ARGEN-HP) <sup>3</sup>

El tratamiento de la HAP incluye un conjunto de medidas generales, fármacos inespecíficos (diuréticos, anticoagulantes) y específicos. Dentro de estos últimos existen al menos cuatro (4) grupos de fármacos que apuntan a mejorar CF de la condición y permitir una mejor calidad de vida en los pacientes, tales como:

- Bloqueantes cálcicos los que se utilizan solo si es positivo el Test de Vasorreactividad (Nifedipina/Diltiazem)
- Antagonistas del receptor de Endotelina: Bosentan, Macitentan, Ambrisentan)
- Prostanoides: agonistas de las prostaciclina de efecto vasodilatador y antiproliferativos (epoprostenol, treprostinil, beraprost, iloprost)
- Inhibidores de la fosfodiesterasa- 5: tadalafilo, sildenafil

## 2- Consulta recibida

SOLICITANTE	CONSULTA RECIBIDA	PROBLEMA DE SALUD
Ministerio de Salud Mendoza-	Pertinencia de la cobertura; intercambiabilidad de las formas comerciales Treprostinil subcutáneo para HAP I. Eficacia comparativa, estimación presupuestaria	Hipertensión arterial pulmonar grupo I (OMS)

## 3- Objetivo y Pregunta de investigación

Informar acerca de la eficacia y seguridad de las presentaciones comerciales disponibles en Argentina, de Treprostinil subcutáneo para el tratamiento de la Hipertensión arterial pulmonar grupo 1 de OMS, clase funcional II-IV NYHA (NYork HeartAsoc.)

### Preguntas:

- ¿son intercambiables dada su eficacia y seguridad las presentaciones comerciales del principio activo Treprostinil subcutáneo en pacientes con diagnóstico de HAP grupo 1 en Argentina?
- ¿existen diferencias en la administración de los tratamientos mencionados en relación con la vía de administración?
- ¿existen diferencias en costo y acceso los tratamientos mencionados bajo la perspectiva del sistema de salud?

#### 4- Metodología

Para responder a la pregunta se procedió a consultar el Registro de Especialidades Medicinales existentes en Argentina para Treprostinil en ANMAT<sup>1</sup> y sitio de consulta sobre precios venta al publico de medicamentos.<sup>2</sup>

Se realizó una búsqueda bibliográfica en sitios generales regulatorios como: Administración de Alimentos y Medicamentos del Gobierno de los Estados Unidos (FDA), Agencia Europea de Medicamentos (EMA), Sociedad Europea del Corazón, Sociedad Europea Respiratoria, Sociedad Argentina de Cardiología, Agencias de ETS de América latina y el mundo. Se realizó una búsqueda estructurada en PUBMED con los términos ("treprostinil" [Supplementary Concept] AND pulmonary arterial hipertension)

También se consultó el cuerpo de normas relacionadas con el registro, comercialización y bioequivalencia de medicamentos en Argentina. Se consultaron las presentaciones comerciales y su precio en Argentina. Se relevaron los pacientes actuales en el subsector estatal y OSEP. Se entrevistó a expertos en el tema. Se estimó el costo del tratamiento de un paciente tipo considerando las presentaciones comerciales disponibles en Argentina.

#### 5- Tecnología

**Treprostinil (ATC B 01AC21)** es un análogo de prostaglandinas que actúa produciendo la vasodilatación arterial pulmonar y sistémica. Está indicado para el tratamiento de la HAP Grupo 1 (OMS) para mejorar la disnea en ejercicio. Se administra por vía subcutánea o intravenosa continua. Se prefiere la administración subcutánea debido a mejor control del escalamiento de dosis efectiva, y prevención de efectos adversos. La administración subcutánea (SC) utiliza un catéter subcutáneo y una bomba de infusión con algunas especificaciones técnicas que establece cada fabricante. Esta bomba suele otorgarse en comodato por cada fabricante. El intervalo de dosis abarca desde los 1,25 a 125 ng/kg/minuto en infusión continua. Uno de los fabricantes del principio activo notifica una dosis de mantenimiento luego de un escalamiento de dosis de 9,3 ng/kg/min (semana 12).<sup>4</sup> En caso de no tolerancia debe reducirse a 0.625 ng/kg/min.

En cuanto a la dosis de mantenimiento es 1.25 ng/kg/min por semana por las primeras cuatro semanas y seguido por 2.5 ng/kg/min por semana durante el resto de la duración de la infusión, alcanzando dosis terapéuticas y tolerables entre 20 a 40 ng/kg/min; pudiendo incluso alcanzar dosis 80 ng/kg/min en algunos países.

Las reacciones adversas generales más frecuentes son: dolor y reacción en el sitio de infusión; cefalea (hasta un 63%), diarrea (hasta un 30%), náuseas (hasta un 30%), dolor mandibular (hasta un 13.1%), vasodilatación (hasta un 11%), hipotensión (hasta un 10%), edema (hasta un 10%). En cuanto a los efectos adversos locales se encuentran:

- Dolor en sitio de infusión (hasta un 85%).

- Reacción en sitio de infusión (hasta un 83%).
- Hematoma y/o sangrado en sitio de infusión (hasta un 33,5%).

El manejo general de treprostínil tiene varias etapas entre las que se encuentran:

Etapa 1: Titulación.

- Tiempo aproximado: 1-3 meses.
- Dosis habitual de inicio: 1,125 a 4 ng/Kg/min.

Etapa 2: Mantenimiento.

- Tiempo de tratamiento: indefinido (según evolución).
- Dosis con efecto terapéutico: a partir de 20 ng/kg/min.
- Dosis habitual de mantenimiento: 40 ng/kg/min
- Dosis máxima: 80 ng/kg/min (Estados Unidos).

## 6- Resultados

### Evidencia de eficacia y seguridad

**Ensayos clínicos:** Treprostínil subcutáneo fue evaluado en dos estudios doble ciego, controlado con placebo de 12 semanas. Uno de los estudios fue un multicéntrico, doble ciego, randomizado y controlado con placebo que evaluó la eficacia de treprostínil subcutáneo en 469 pacientes con HAP primaria o asociada a enfermedad tejido conectivo sin afectación del parénquima pulmonar o cardiopatía congénitas con derivación de izquierda a derecha.

Participaron 24 centros de Canadá, México y Estados Unidos como así también 16 centros del resto del mundo (Australia, Austria, Bélgica, Francia, Alemania, Israel, Italia, Polonia, España y Reino Unido); comprendiendo un periodo desde noviembre 1998 hasta octubre 1999. La marca utilizada en el estudio fue Remodulin® bajo la patente de United Therapeutics Corporation, Research Triangle Park, NC, laboratorio que apoyó la investigación. La medida principal de eficacia fue la capacidad de ejercicio, definida por la distancia máxima que un paciente podía caminar en seis minutos, y como criterios secundarios, la presencia de disnea, cambios hemodinámicos y calidad de vida además de otros desenlaces (efectos adversos, dolor en el sitio de inyección) <sup>5,6</sup>

Estos estudios originaron la aprobación de comercialización por la FDA y posteriormente por la Agencia Europea EMA.

Un meta-análisis de ensayos clínicos sobre tratamientos para la hipertensión arterial pulmonar comparó los resultados clínicos obtenidos con todos los grupos de medicamentos disponibles

para la condición incluido treprostínil subcutáneo. Este último mejoró la capacidad de ejercicio y síntomas como disnea pero con mejoras marginales (RR: 0,92; IC 95%: 0,30-2,21) en la mortalidad. <sup>7</sup>

Otro meta-análisis en red compara los tratamientos disponibles que incluyó 50 ensayos clínicos entre los que se encuentran Treprostínil; mostró una reducción en la mortalidad (OR: 0,58; IC95%: 0,41– 0,84) y reducción del empeoramiento clínico (OR: 0,66; IC95%: 0,45 – 0,97) en comparación a placebo. Sin embargo, treprostínil mostró peores resultados en mejorías en la clase funcional y empeoramiento clínico que la combinación de iloprost con bosentán (OR: 0,09; IC95%: 0,02–0,52; y OR: 7,03; IC95: 1,29–38,30; respectivamente). Con respecto a epoprostenol, treprostínil no mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad. Concluyen que la combinación de inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (PDE5i) + antagonistas del receptor de endotelina (ERA) parece ser una mejor terapia para la HAP I. <sup>8</sup>

### Regulación y comercialización:

En relación con el estudio de Simonneau y col, se originó en 2002 el registro y aprobación de comercialización por la FDA con diferentes presentaciones comerciales, incluyéndolo en su lista de *Productos farmacéuticos aprobados con evaluaciones de equivalencia terapéutica*, denominada *Orange Book* (en inglés). En el mencionado listado, Remodulin® es clasificado como *RLD (Reference Listed Drug)* como droga de referencia para la aprobación de futuros genéricos y *RS (Reference Standart)* como estándar de seguridad y eficacia. <sup>9</sup> Posteriormente autorizó a otros elaboradores para treprostínil inyectable (IV, SC), utilizando como estándar de referencia el principio de Remodulin®. Para el principio Treprostínil se encuentran aprobados por la FDA cinco fabricantes. (Tabla 1)<sup>10</sup>

**Tabla 1- Autorizaciones emitidas para elaboración y comercialización de treprostínil genérico por la FDA**

TREPROSTINIL GENÉRICO AUTORIZADOS POR FDA*-		
ELABORADOR	APROBACION FDA	PRESENTACIONES
Sandoz	30/11/2017	1MG/ML , 2.5MG/ML,5MG/ML ,10MG/ML
Endo operations	24/9/2019	1MG/ML , 2.5MG/ML,5MG/ML ,10MG/ML
Teva Pharms USA	26/9/2019	1MG/ML , 2.5MG/ML,5MG/ML ,10MG/ML
Dr Reddys	22/5/2020	1MG/ML , 2.5MG/ML,5MG/ML ,10MG/ML
Alembic Global	11/2/2021	1MG/ML , 2.5MG/ML,5MG/ML ,10MG/ML

FDA: Food and Drug Administration-EE.UU

Las presentaciones detalladas en Tabla 1 son genéricos y bioequivalentes del principio activo original.

En Argentina el ANMAT registra y autoriza la comercialización de medicamentos, incorporando para ello los estudios clínicos (requisito de eficacia y seguridad), los requisitos de elaboración y control de los establecimientos (Buenas prácticas) y los aspectos legales de los elaboradores. Cuando se trata de medicamentos elaborados en otros países con destino al mercado local, el dec. 150/92 en su artículo 4 establece *“Las especialidades medicinales autorizadas para su consumo público en el mercado interno en al menos uno de los países que se indican en el Anexo I del presente decreto, podrán inscribirse para su importación en el Registro de la autoridad sanitaria nacional. Dicha inscripción tendrá carácter automático, debiendo el interesado presentar la certificación oficial vigente de dicha autorización, la documentación indicada en los inciso c) y d) del artículo precedente, los datos referido a la biodisponibilidad.”*<sup>11</sup>

Treprostínil es un principio activo o ingrediente farmacéutico activo (IFA) que se encuentra incluido en los países de anexo I del mencionado decreto (Países de alta vigilancia sanitaria) por lo que su inscripción en Argentina es automática: esto abarca la incorporación como **evidencia de eficacia**, los estudios clínicos que demostraron la eficacia clínica y la seguridad del principio activo, y posterior cumplimiento de los requisitos de elaboración y control de calidad.

Se detallan a continuación las presentaciones comerciales disponibles en Argentina para el principio activo treprostínil. (Tabla 2)<sup>12</sup>

**Tabla 2- Presentaciones comerciales de treprostínil en Argentina**

PRESENTACIONES COMERCIALES DE TREPROSTINIL EN ARGENTINA				
LABORATORIO TITULAR	NOMBRE COMERCIAL	NºCERTIFICADO ANMAT	CONCENTRACION	VOLUMEN
BAGO	Remodulin	52150/2005	10mg/ml-	20ml
BIOSIDUS (SANDOZ)	Trepostinil Sandoz	59479/2021	10mg/-ml-	20ml
TUTEUR	Tresuvi	59612/2022	10mg/ml-	10ml
VARIFARMA	Hipular	59869/2023	10mg/ml-	20ml

En relación al requerimiento de **bioequivalencia**<sup>1</sup> se encuentra regulado con diversas normas en Argentina<sup>13</sup>. El fármaco en cuestión es bioequivalente al innovador ya que entre otros aspectos, su biodisponibilidad no debe ser demostrada, por estar comprendido en el artículo 1 de la Disp. 2814/02 (formas farmacéuticas intravenosa, intramuscular, subcutánea, no requieren cumplir con estudios adicionales)<sup>14</sup>

<sup>1</sup> Bioequivalencia: cualidad que demuestra que un medicamento es equivalente en términos de calidad, eficacia y seguridad en el paciente respecto a uno de referencia, teniendo en cuenta que ambos tienen el mismo principio activo y dosis, pero diferentes orígenes de fabricación. Esta condición hace posible que ambos medicamentos (innovador y bioequivalente) puedan ser intercambiables. Es decir, un medicamento bioequivalente produce el mismo efecto terapéutico que el medicamento original o innovador.

Las presentaciones comerciales de Treprostinil (Tabla 2) en Argentina son bioequivalentes. Es decir, que las formas genéricas de Treprostinil responden a las mismas características regulatorias (entre ellos ensayos clínicos) que las formas originales y autorizadas en otros países.

La ley 25.649 que rige en Argentina habilita a los prescriptores y posteriormente a los financiadores a prescribir y dispensar medicamentos por nombre genérico que se encuentren autorizados por ANMAT. En este caso, treprostinil puede ser utilizado bajo cualquiera de las formas que se comercializan, sin que existan dudas de su eficacia y seguridad. Esta norma fue modificada por el DNU 70/23 que en su artículo 266 establece la obligatoriedad de prescribir por nombre genérico y la posterior dispensación de “...especialidades medicinales que requieran receta en cualquiera de sus modalidades...”<sup>15</sup>

Todas estas medidas tienden a corregir las asimetrías de mercado imperfecto que sufren los medicamentos, como bienes sociales, que están sujetos a muchas veces a normas del mercado, posiciones dominantes y extensos mecanismos de lobby sobre la prescripción.<sup>16, 17</sup>

Desde un punto de vista ético, cuando un principio activo ha demostrado eficacia y seguridad en un ensayo clínico, y va a ser inscripto en otro país no puede someterse a nuevos participantes a una investigación adicional, salvo que se esté investigando una nueva indicación, dosis, etc.<sup>18</sup>

#### Políticas de cobertura en Argentina:

Treprostinil no se encuentra incluido en el Programa médico obligatorio (PMO) de Argentina (Super Int. Serv. Salud) aunque la Hipertensión pulmonar es considerada una condición tutelada en el programa SURGE, sujeta a reembolsos para la seguridad social. (Res. 731/23). Es dispar su cobertura por parte de los financiadores del sistema de salud argentino (fuente: consulta expertos)

Consultadas páginas de seguros privados, el mismo se encuentra cubierto para la condición establecida tanto en su forma original (Remodulin) como en sus competidores genéricos.<sup>19</sup>

#### Estimación de costos de tratamiento:

Se detallan a continuación precios de comercialización de Treprostinil en Argentina (Tabla 3)

**Tabla 3- Precio venta público de Treprostinil en Argentina-**

PRECIO VENTA DE TREPROSTINIL EN ARGENTINA			
NOMBRE COMERCIAL	PRECIO VENTA PUBLICO	fecha consulta precio	origen
Remodulín 10mg/ml	\$265.920.034,66	13/7/2024	importado
Trepostinil Sandoz	\$189.311.921,11	30/9/2024	importado
Tresuvi 10mg/MI	\$99.667.430,52	1/10/2024	importado
Hipular 10mg/ml	\$94.464.818,33	3/10/2024	elab. nacional

Fuente: <https://alphabetanet.net/> (fecha consulta 08-10-24)

Se estimó el costo de tratamiento de un caso hipotético con indicación anual de treprostínil: una persona con diagnóstico de HPA I, clase funcional II- IV, peso **75 kg**, utilizando una presentación comercial de 10mg/ml. El fármaco se administra mediante una bomba de infusión, a una dosis **14 ng/kg/minuto** por vía subcutánea, a una velocidad de 0.0063 ml/hora (se redondea a 0.006 porque la bomba no permite 4 decimales). De este modo se estima una administración de 0,144 ml/día. Esto corresponde a **52 ml/año** de treprostínil que equivale a la siguiente cantidad de unidades comerciales:

- Frascos ampolla de 20 ml: 2,6 frascos/año
- Frascos ampolla de 10 ml: 5,2 frascos/año

Un estudio realizado en Argentina basado en datos retrospectivos de 51 pacientes, utilizó una dosis mayor (33,8 ng/kg/min).<sup>19</sup> Sin embargo a los fines de esta simulación se utilizó la dosis de un paciente bajo cobertura actual de la obra social de Mendoza. No se consideró el costo de la bomba de infusión dado que se entrega en comodato. Se asume 100% desperdicio de la presentación.

Para la estimación anual del tratamiento de una persona se compararon las presentaciones comerciales disponibles en nuestro país y sus valores, obteniéndose lo vertido en Tabla 4.

**Tabla 4- Costo mensual de un tratamiento de Treprostínil según presentaciones comerciales**

Costo anual por paciente Treprostínil en HPA I según presentaciones comerciales					
Presentación Comercial	Concentración*	Unidad/año	Costo vial(\$)	Costo anual (\$)	Difer.
Remodulín	10mg-ml/ 20ml	2,6	265.920.034,66	691.392.090,12	-
Treprostínil Sandoz	10mg-ml/ 20ml	2,6	189.311.921,11	492.210.994,89	-28,8%
Hipular	10mg-ml/ 20ml	2,6	94.464.818,33	245.608.527,66	-64,47%
Tresuvi	10mg-ml/10ml	5,2	99.667.430,52	518.270.638,70	-25,04%

La utilización de Treprostínil Sandoz representan un 28,8% menos en costo anual, el Treprostínil marca Hipular® representa un 64,47% menos de costo anual y el Treprostínil marca Tresuvi® un 25,04%: en este último la presentación comercial obliga a comprar el doble de frascos ampollas.

Según los datos de incidencia de la condición y la cobertura de salud del subsector de Obras Social y Estado (20% población con OSEP, 40,8% población Estado<sup>2</sup>) se estima que anualmente existirían **al menos 2,4 pacientes nuevos**.

<sup>2</sup> Dirección de Estadísticas e Investigaciones Económicas. Mza- 2022

## 7- Valoración realizada

**-Eficacia y seguridad:** todas las presentaciones comerciales se encuentran autorizadas para comercialización en Argentina, son intercambiables y las diferencias en resultados deberían ser exploradas con estudios de datos de seguimiento de los pacientes, los que reciben diversos cuidados, tienen riesgos basales y comorbilidades distintos. No existen estudios clínicos que comparen las presentaciones comerciales de treprostínil entre sí. <sup>20</sup>

**-Impacto presupuestario:** la utilización de tecnologías como las presentadas representarían un ahorro presupuestario alto, ya que se trata solo de un paciente

- \$ 691.392.090,12 anuales si se adquiere Remodulin®
- \$492.210.994,89 anuales si se adquiere Treprostínil Sandoz®
- \$245.608.527,66 anuales si se adquiere Hipular®
- \$518.270.638,70 anuales si se adquiere Tresuvi®

Datos relevados indican que existen 13 pacientes en el subsector estatal, 6 pacientes en OSEP, 6 en INCLUIR Salud, actuales en Mendoza (fuente: OSEP, INCLUIR-Mendoza). Todos ellos podrían ser candidatos según criterio médico a recibir la tecnología analizada.

### **-Costo-oportunidad:**

Los recursos equivalentes al incremento presupuestario de utilizar *Remodulin®* en un paciente anual (**\$445.783.642,46 más costoso**) implicarían:

- los recursos para financiar **dos meses de vacunas e inmunoglobulinas** destinadas a las personas que se atienden en el subsector estatal de la salud (**40,8%** de la población mendocina).
- los recursos para financiar **tres meses de medicamentos para sistema respiratorio**, destinado a las personas que se atienden en el subsector estatal de la salud (40,8% de la población mendocina).

Si la estimación se hace para los 13 pacientes actuales, el monto adicional necesario es de \$

\$5.795.186.311,95

pesos anuales, que implica los recursos presupuestarios necesarios para financiar:

- Antiepilépticos
- Antídotos
- Antihistamínicos
- Anestésicos
- Analgésicos hipnoalagésicos alcaloides
- Analgésicos AINE, antigotosos

para todos los pacientes que se atienden en el subsector estatal de la salud.

### -Impacto en la salud pública:

El impacto en los servicios y políticas de salud es **POTENCIALMENTE NEGATIVO**. Las políticas sustanciales del Ministerio de Salud de la Provincia de Mendoza (Plan de Salud 2024-30 <sup>21</sup>) prevén como prioridades:

- *“Mejorar las condiciones de salud y garantizar el acceso al sistema de toda la población de la provincia “*
- *“Promover cambios culturales en favor de estilos de vida más saludables y la reducción de la exposición a factores de riesgo.”*
- *“Mejorar la eficiencia y eficacia del gasto público”*

### -Impacto en la equidad:

La equidad en salud implica que las personas puedan desarrollar su máximo potencial de salud independientemente de su posición social u otras circunstancias determinadas por factores sociales. La equidad en salud implica, entre otras cosas, que los recursos sean asignados según la necesidad. (OMS-Determinantes sociales de la salud).

En el caso analizado la equidad en salud se valora como **POTENCIALMENTE NEGATIVO**, ya que supone distraer fondos para personas con necesidades en salud distintas, y también desigualdades de acceso dentro de todos los pacientes con HAP I, si la medicación no puede ser otorgada por barreras de costo, financiación, entre otros.

Fecha de realización: octubre de 2024

Autores y pertenencia: Álvarez Jorgelina\*, Amaddio, Claudio\*\*

\*Agencia Provincial de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Mendoza,

\*\* Obra Social de Empleados Públicos

Conflictos de interés: ninguno de los autores presenta conflictos de interés con la tecnología evaluada.

## 8- Bibliografía

- 1- Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, Gomez A, Martinez-Guerra ML, Beltran M, Guerrero ML Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89(4):1733-44.
- 2- Santos-Martínez LE. Hipertensión Pulmonar. Definiendo la estructura y la función departamental a partir del riesgo [Pulmonary hypertension. Defining the structure and the departmental function based on risk]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2022 Jan-Feb;60(1):67–74. Spanish. PMID: PMC10396007.
- 3- Echazarreta D, Perna E, Coronel ML, Diez M, Lescano A, Atamanuk N, et al e investigadores del RECOPIRAR. Primer registro colaborativo de hipertension pulmonar en Argentina (Recopilar). *MEDICINA (Buenos Aires)* 2021; 81: 180-190

- 4- ANMAT – Disp. Nro. 8218/14 Prospecto de autorización de .REMODULIN-BAGO
- 5- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, Frost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. 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 Mar 15;165(6):800-4. doi: 10.1164/ajrccm.165.6.2106079. PMID: 11897647.
- 6- Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, Simonneau G; Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004 Aug;126(2):420-7. doi: 10.1378/chest.126.2.420. PMID: 15302727.
- 7- Galie 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 Feb;30(4):394-403. doi: 10.1093/eurheartj/ehp022. Epub 2009 Jan 20. PMID: 19155250; PMCID: PMC2642921
- 8- Fu W, He W, Li Y, Chen Y, Liang J, Lei H, Fu L, Chen Y, Ren N, Jiang Q, Shen Y, Ma R, Wang T, Wang X, Zhang N, Xiao D, Liu C. Efficacy and safety of novel-targeted drugs in the treatment of pulmonary arterial hypertension: a Bayesian network meta-analysis. *Drug Deliv.* 2021 Dec;28(1):1007-1019. doi: 10.1080/10717544.2021.1927243. PMID: 34060401; PMCID: PMC8172220.
- 9- FDA.Remodulin Approval. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021272s026lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021272s026lbl.pdf)
- 10- Drugs dispoibilty. **Generic Remodulin Availability,** Disponible en: <https://www.drugs.com/availability/generic-remodulin.html>- Actualización
- 11- Ministerio de Salud Argentina. Decreto 150/92. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/decreto-150-1992-8196/actualizacion>
- 12- ANMAT\_ Vademecun Nacional de Medicamentos. Acceso <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
- 13- ANMAT- Normativas de bioequivalencia en Argentina. Actualización. Disponible en: [https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat\\_normativas\\_bd-be\\_junio\\_2023.pdf](https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/anmat_normativas_bd-be_junio_2023.pdf)
- 14- ANMAT-Disp.2814/02-Formas farmacéuticas y/o vias de administración que no requieren estudios de bioequivalencia. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/disposici%C3%B3n-2814-2002-75260>
- 15- Ley 25.659. Prescripción por nombre genérico. <https://e-legis-ar.msal.gov.ar/hdocs/legisalud/migration/pdf/6226.pdf>
- 16- Bisang y col. El mercado de los medicamentos en Argentina. Acceso: <https://fcece.org.ar/wp-content/uploads/informes/medicamentosargentina.pdf>
- 17- Franco y col. **Sostenibilidad del sistema de salud y el mercado farmacéutico** [https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1851-82652020000100099](https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-82652020000100099)
- 18- CIOMS OPS. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos 2017.
- 19- AETNA- Pulmonary Hypertension Treatments and Selected Indications of Prostanoids [https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100\\_199/0184.html](https://www.aetna.com/cpb/medical/data/100_199/0184.html)
- 20- Lescano A, Giacommi G, Botta CE, et al. Evidencias reales del uso de treprostinil subcutáneo en la hipertensión arterial pulmonar en Argentina. *Avances terapéuticos en enfermedades respiratorias.* 2022;16. doi: [10.1177/17534666221132735](https://doi.org/10.1177/17534666221132735)
- 21- Gobierno de Mendoza. Plan de Salud 2024-30. Disponible en: <https://www.mendoza.gov.ar/wp-content/uploads/sites/5/2024/02/Plan-Provincial-de-Salud-2024-2030-Libro.indd-o.pdf>