

# SEGURIDAD, EFECTIVIDAD, COSTE Y COSTE-EFECTIVIDAD DE TREPROSTINIL (REMODULIN®) EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Informe de evaluación de tecnologías sanitarias elaborado por el Servicio de Evaluación y Planificación a petición de la Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de la Salud.

Fecha de informe: 30 de junio de 2009

Persona de contacto: Pedro Serrano Aguilar (Jefe de Servicio)  
Investigadoras: Lidia García Pérez, Renata Linertová

## Resumen:

**Tecnología evaluada:** Remodulin®. Principio activo: treprostínil sodium. Este medicamento no está autorizado en España; sólo está disponible previa importación y bajo régimen de uso compasivo.

**Indicación:** Remodulin® está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con NYHA Clase II-IV y en aquellos pacientes que requieren tratamiento de transición desde epoprostenol.

**Efectividad clínica:** En dos ensayos clínicos aleatorizados de calidad media y media-alta se comparaba treprostínil subcutáneo con placebo. El ensayo de mayor calidad encontró una mejoría significativa en el grupo que recibió treprostínil en la capacidad para realizar actividades físicas y en los síntomas entre otras medidas.

**Coste:** Una evaluación económica realizada en Estados Unidos concluyó que treprostínil es más costoso que epoprostenol y bosentan (medicamentos alternativos), y sólo tan efectivo como epoprostenol. El coste del tratamiento con treprostínil es de aproximadamente 96.000 € al año por paciente.

**Recomendación:** Financiar el tratamiento del paciente para el que ha sido autorizado el uso compasivo con Remodulin®.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara con una incidencia estimada en nuestro medio de 1-3 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 15 afectados por millón de habitantes, cifra que en Canarias puede ser algo más elevada, hasta 70-80 personas, por el elemento de consanguinidad [comunicación personal].

Treprostinil es un medicamento del grupo de las prostaciclina (junto con iloprost y epoprostenol) utilizado para el tratamiento de la HAP. Este medicamento no ha sido aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), por lo que sólo está disponible previa importación y bajo régimen de uso compasivo. En Estados Unidos y otros países se comercializa bajo la marca comercial Remodulin®.

Este medicamento no está considerado un tratamiento de primera línea para la HAP según la guía de práctica clínica del American College of Chest Physicians (Badesch 2007) entre otros protocolos. En el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria se sigue un protocolo basado en las últimas recomendaciones de la OMS tras su reunión en Dana Point en 2008 (en prensa). Según este protocolo se recomienda la utilización de treprostinil en pacientes en clase funcional avanzada (III o IV) cuando hayan fracasado, no se hayan alcanzado los objetivos terapéuticos o hayan aparecido efectos adversos con los fármacos orales (antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa 5) y cuando el uso de otros prostanoides represente una dificultad (p.ej. pacientes con intolerancia o con procesos de vías respiratorias que limiten el uso de medicación inhalada o pacientes que presenten una contraindicación para la administración a través de una vía central permanente) [comunicación personal].

Los protocolos existentes también recomiendan que el diagnóstico de HAP se realice en un centro especializado e incluya un cateterismo entre otras pruebas. También se recomienda que el paciente resida cerca de un centro sanitario especializado por si hubiera complicaciones [comunicación personal].

## OBJETIVOS DEL INFORME

1. Identificar, evaluar y sintetizar el conocimiento científico disponible sobre la seguridad, la efectividad clínica y el coste-efectividad de treprostinil para el tratamiento de la HAP.
2. Estimar el coste del tratamiento por persona y año para el Servicio Canario de la Salud.

### Cuadro 1. Descripción de la tecnología

**Nombre comercial:** Remodulin (treprostinil sodium) Injection

**Indicación:** Remodulin® está indicado para 1) el tratamiento de la HAP en pacientes con NYHA Clase II-IV con el fin de disminuir los síntomas asociados con el ejercicio; y 2) pacientes que requieren transición desde Flolan® (epoprostenol), para reducir la ratio de deterioro clínico.

**Laboratorio:** United Therapeutics Corp.

**Presentación:** Viales de 20 ml en concentraciones de 1, 2,5, 5 y 10 mg/ml.

**Administración y dosis:** Vía subcutánea preferentemente o intravenosa en infusión continua si no se tolera la administración subcutánea. La dosis inicial del tratamiento es de 1,25 ng/kg/min (o 0,6 si no es tolerada). La dosis debe ser incrementada en 1,25 ng/kg/min cada semana durante el primer mes y 2,5 ng/kg/min por semana en lo sucesivo en función de la respuesta clínica. Véase ficha técnica para mayor información.

**Fecha de autorización en España:** No autorizado en España hasta el momento. Mayo de 2002 en Estados Unidos.

Fuente: U.S. Food and Drug Administration (<http://www.fda.gov>)

Nota: Flolan® está autorizado en España desde 1988.

## EFFECTIVIDAD CLÍNICA Y SEGURIDAD

### Metodología

Se realizó una revisión sistemática rápida de la literatura y de otra documentación relevante.

Se realizaron búsquedas de referencias bibliográficas en las siguientes bases de datos electrónicas y meta-buscadores: MEDLINE, MEDLINE in process, EMBASE, CENTRAL, NHS CRD, Trip Database y ClinicalTrial.gov. La estrategia de búsqueda en las primeras cuatro bases de datos se limitó a los años 2004-2008, ya que existe una revisión sistemática actualizada en 2005. La búsqueda consistió en la combinación de los términos pulmonary hypertension, prostacyclin o treprostinil, entre otros (la estrategia completa puede ser solicitada a los autores de este informe). Se utilizó un filtro para ensayos clínicos. Los resúmenes de las referencias y de los artículos seleccionados fueron revisados teniendo en cuenta los criterios de inclusión especificados de acuerdo al objetivo del estudio. La calidad de los ensayos clínicos se valoró mediante la escala de Jadad (1996). También fueron revisadas las listas de referencias bibliográficas de los artículos incluidos con el fin de localizar referencias relevantes. Se realizó una síntesis narrativa de los artículos incluidos.

**Criterios de inclusión:** pacientes con HAP tratados con treprostinil en el contexto de un estudio experimental, longitudinal y comparativo en el que se evalúe la efectividad clínica y/o seguridad del tratamiento. También se buscaron revisiones sistemáticas y estudios de coste-efectividad.

## Resultados

Se localizó una revisión sistemática Cochrane publicada en 2005 (Paramothayan et al) que incluía 2 ensayos clínicos (Simonneau 2002, McLaughlin 2003). Esta revisión fue actualizada por otros autores ese mismo año aunque no encontraron nuevos artículos (IECS 2005). La actualización realizada para este informe rápido localizó 146 referencias una vez descartados duplicados. No se encontraron nuevos ensayos que compararan treprostínil frente a placebo u otra alternativa de tratamiento. Únicamente se identificó un artículo que describía los resultados a largo plazo de pacientes incluidos en ensayos anteriores (Barst 2006) y un ensayo clínico en el que se comparaba la transición desde epoprostenol a treprostínil con la transición de epoprostenol a placebo (Rubenfire 2007).

## Efectividad clínica

Los dos estudios incluidos en la revisión Cochrane consistían en ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos que comparaban treprostínil subcutáneo con placebo en pacientes con HAP. El estudio de Simonneau et al (2002) tuvo una duración de 12 semanas e incluyó 469 pacientes con HAP primaria o secundaria (233 en grupo de intervención, 236 en grupo placebo). La dosis de treprostínil inicial fue de 1,25 ng/kg/min y aumentó hasta 22,5 ng/kg/min según la tolerancia de cada paciente. Este ensayo clínico es de alta calidad metodológica (Jadad = 4/5). McLaughlin et al (2003), por su parte, incluyeron en su análisis 26 pacientes con HAP primaria (17 en grupo de intervención, 9 en grupo de placebo). La dosis inicial fue de 2,5-5 ng/kg/min aumentándose hasta 20 ng/kg/min según la tolerancia de los participantes, que fueron seguidos durante 8 semanas. Este estudio es de menor calidad metodológica (Jadad = 3/5). Los resultados de ambos estudios fueron sintetizados en la revisión Cochrane (Paramothayan et al); para algunas de las variables los autores realizaron meta-análisis.

Simmonneau et al encontraron una mejoría estadísticamente significativa de la mediana de la **capacidad para realizar ejercicios** en la semana 12, en relación con el valor inicial, en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo: 10 metros (rango -24 a +47) en el grupo con treprostínil frente a 0 metros (-44 a +32) en el grupo tratado con placebo ( $p = 0,006$ ). Por otro lado, McLaughlin et al no encontraron diferencias significativas en la media del cambio entre treprostínil y placebo.

Simmonneau et al realizaron análisis de subgrupos no encontrando diferencias entre los participantes con HAP primaria y los participantes con HAP secundaria. Sí encontraron cierta relación entre la gravedad de los pacientes y la mejoría en la capacidad para realizar ejercicios. El efecto del tratamiento fue significativo en los pacientes que tenían menos capacidad para realizar ejercicios (menos de 150 m al inicio) mientras que no fue significativo en los pacientes que tenían mayor capacidad (más de 350 m al inicio).

En relación con la **mortalidad**, Simonneau et al informaron de un total de 9 muertes en el grupo con treprostínil (7 mientras recibían el medicamento, 2 después de la discontinuación del medicamento pero antes de las 12 semanas) y 10 en el grupo

placebo (7 mientras recibían el placebo, 3 después de la discontinuación pero antes de las 12 semanas). No se informó sobre la mortalidad en el estudio de McLaughlin et al.

Simonneau et al midieron la **calidad de vida** con el cuestionario "Minnesota Living with Heart Failure". No se publicaron valores numéricos para las puntuaciones de cada uno de los grupos, aunque sí se informó de la existencia de diferencias significativas entre grupos en la puntuación de la dimensión física ( $p = 0,0064$ ). Los autores no encontraron diferencias significativas en la puntuación total de la calidad de vida ( $p = 0,17$ ).

Los dos estudios midieron los **síntomas** de hipertensión pulmonar mediante los siguientes instrumentos: *Signs and Symptoms of Pulmonary Hypertension*, Dyspnoea Fatigue Rating Scale (escala de calificación de fatiga y disnea) y Borg Dyspnoea Score (escala de disnea de Borg). Simonneau et al informaron de una mejora significativa de la puntuación del *Signs and Symptoms of Pulmonary Hypertension* después del tratamiento a favor de treprostínil ( $p < 0,0001$ ). Los resultados de la Borg Dyspnoea Scores después de la caminata de 6 minutos mejoraron en ambos grupos, siendo esta mejoría estadísticamente significativa en el grupo con treprostínil ( $p < 0,0001$ ). Los autores también encontraron una diferencia significativa en la Dyspnoea Fatigue Rating a favor de treprostínil ( $p = 0,0001$ ). Por otro lado, McLaughlin et al no encontraron diferencias significativas entre grupos con la Borg Dyspnoea Score ni con la Dyspnoea Fatigue Rating.

Para otras medidas, los autores de la revisión realizaron meta-análisis cuyos resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1: Meta-análisis de 2 ensayos de treprostínil subcutáneo versus placebo para algunas medidas (Paramothayan et al)

Medida	Media del cambio	IC del 95%	Comentarios
Presión arterial pulmonar	-2,71 mmHg	-4,2 a -1,23	Diferencia significativa a favor de treprostínil. Heterogeneidad estadística considerable entre los dos estudios.
Resistencia vascular periférica	-4,73 unidades/m <sup>2</sup>	-6,31 a -3,15	Diferencia significativa a favor de treprostínil.
Índice cardíaco	0,19 L/min/ m <sup>2</sup>	0,08 a 0,30	Diferencia significativa a favor de treprostínil.

En 2006 Barst et al publicaron los resultados del seguimiento a largo plazo (4 años) que se obtuvieron de 860 pacientes de entre los reclutados para los ensayos clínicos de Simonneau y McLaughlin y otros pacientes reclutados para este estudio. La supervivencia fue estimada mediante el método de Kaplan-Meier. Para aquellos pacientes que recibieron únicamente treprostínil subcutáneo durante todo el periodo (730 pacientes), la supervivencia fue del 88, 79, 73 y 70% al 1, 2, 3 y 4 años de iniciado el tratamiento, y no resultó significativamente diferente de la supervivencia de la cohorte entera (incluidos pacientes en tratamiento con treprostínil o placebo inicialmente, que discontinuaron o no posteriormente, y que recibieron o no otros medicamentos con posterioridad al ensayo).

Como dijimos en la introducción, treprostín también está autorizado por la FDA para pacientes que requieren transición desde Flolan® (epoprostenol; medicamento autorizado en España). Rubenfire et al (2007) estudiaron la eficacia de treprostín subcutáneo como medicamento de transición en pacientes con HAP estables tratados con epoprostenol intravenoso. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico controlado con placebo de 8 semanas de duración. Entre octubre de 2002 y agosto de 2005, 22 pacientes fueron reclutados y completaron el estudio: 14 pacientes fueron asignados al grupo que recibió treprostín y 8 pacientes recibieron placebo. Según los autores, los dos grupos estaban bien pareados aunque no dan resultados de la significación estadística de las diferencias entre grupos al inicio. La principal medida de resultado fue el tiempo hasta el deterioro clínico (determinado por el investigador y apoyado en criterios objetivos según el artículo). Siete pacientes (88%) en el grupo placebo y 1 paciente (7%) en el grupo que recibió treprostín, tuvieron deterioro clínico ( $p = 0,00023$ ). Este resultado permite a los autores concluir que treprostín es efectivo para el tratamiento de la HAP en pacientes en transición desde epoprostenol. Este estudio fue valorado como de baja calidad (Jadad = 2/5) ya que no se describió el proceso de aleatorización y no hubo enmascaramiento de pacientes ni investigadores.

## Seguridad

En el estudio de Simonneau et al ocurrieron fallos en el sistema de infusión en 55 participantes en el grupo que recibió treprostín y 77 participantes en el grupo placebo. Ocurrieron eventos adversos posteriores a estos fallos en 4 participantes de cada grupo. Tres participantes del grupo con treprostín presentaron hemorragia gastrointestinal. El resumen de los efectos adversos se recoge en la tabla 2. Los autores informaron de diferencias significativas, con valores superiores para el treprostín, en el número de participantes con efectos secundarios tales como dolor en el sitio de infusión, dolor mandibular, vasodilatación, edema y diarrea.

Tabla 2: Efectos adversos según Simonneau et al (2002)

Evento adverso	Treprostín (n=233)	Placebo (n=236)	p-valor
Dolor del sitio de infusión	196	62	<0,0001
Hemorragia o lesión en el sitio de infusión	79	102	NS
Dolor de la cabeza	64	54	NS
Náuseas	52	41	NS
Erupción	32	26	NS
Dolor mandibular	31	11	0,001
Vasodilatación	25	11	0,01
Edema	21	6	0,0002
Mareos	21	19	NS
Diarrea	58	36	0,009

NS: No significativo

McLaughlin et al encontraron diferencias significativas entre treprostín y placebo en el eritema y la induración en el sitio de la infusión, y diferencias no significativas en la hipotensión, la bradicardia, el síncope vasovagal y el insomnio.

El meta-análisis realizado por Paramothayan et al concluyó que el abandono de pacientes debido a eventos adversos relacionados con los fármacos tuvo una mayor probabilidad de ocurrir con treprostínil en comparación con placebo (OR 13,47, IC 95%: 2,57 a 70,48).

### **Estudios en fase de ejecución**

De acuerdo con la base de datos clinicaltrial.gov (consultada en diciembre de 2008) existen 8 ensayos actualmente en activo con o sin reclutamiento de pacientes en los que se incluye treprostínil en uno de los brazos. En algunos de estos ensayos se evalúan, además, nuevas vías de administración de treprostínil, oral o inhalado.

### **COSTE DEL TRATAMIENTO**

Al igual que para la efectividad, se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de estudios económicos NHS EDD. Se encontraron tres estudios económicos publicados sobre treprostínil: 2 de ellos fueron excluidos por ser estudios de costes no realizados en España; el tercero, una evaluación económica, fue incluida (Highland 2003). En esta revisión sistemática, Highland (2003) comparó, a través de un modelo de Markov, los costes directos sanitarios y los años de vida ajustados por calidad (AVAC), de bosentan, epoprostenol y treprostínil para el tratamiento de la HAP en Estados Unidos. Según los resultados del estudio: 1) bosentan domina a los otros dos tratamientos, es decir, es más efectivo y menos costoso; y 2) treprostínil es más costoso que epoprostenol sin incrementar la ganancia de AVAC. El coste medio del tratamiento con treprostínil por paciente fue de algo más de 60.000 \$ (\$ EE.UU. 2002). Esta es una evaluación económica de calidad científica media, de acuerdo a los criterios de Drummond et al (2001).

Según datos facilitados por la Dirección Médica de Atención Especializada del Área de Salud de Lanzarote, el tratamiento con treprostínil tiene un coste por paciente de 8.000 € al mes, lo que supone 96.000 € al año por paciente.

Según el CMBD, 543 personas con HAP tuvieron un ingreso hospitalario en 2007. Sin embargo, no todas estas personas cumplirían con los criterios clínicos de indicación de treprostínil. Dada una esperanza de vida de 3 años desde el diagnóstico, la baja incidencia de la enfermedad (1 a 3 casos por millón de habitantes al año), la indicación limitada de treprostínil a casos avanzados que no responden a tratamientos de primera línea, y la existencia de 3 personas diagnosticadas de HAP de acuerdo a protocolo y en tratamiento con Remodulin® actualmente en Canarias, se estima un máximo de 3 casos prevalentes al año en Canarias, lo cual supone un coste estimado de 288.000 € al año (teniendo en cuenta sólo el coste del tratamiento).

## OTRAS CONSIDERACIONES

Existen en Canarias dos unidades de HAP acreditadas, en el Hospital Dr. Negrín y en el Hospital Insular de Gran Canaria, en las que se realiza el diagnóstico y tratamiento protocolizados de esta enfermedad por especialistas altamente cualificados y con amplia experiencia.

## CONCLUSIONES

1. Treprostínil, Remodulin®, es un medicamento para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar no autorizado en España; sólo está disponible previa importación y bajo régimen de uso compasivo.
2. No existen pruebas científicas que informen de la superioridad clínica de treprostínil frente a otras alternativas de tratamiento. Dos ensayos clínicos aleatorizados de 8 y 12 semanas, de calidad media y media-alta respectivamente, comparaban treprostínil subcutáneo con placebo.
3. El ensayo de mayor calidad y tamaño muestral informa de la efectividad de treprostínil frente a placebo, en cuanto a la capacidad para realizar ejercicios, la dimensión física del cuestionario de calidad de vida y los síntomas. La mejora en la capacidad para realizar ejercicios fue mayor en los pacientes menos graves. El efecto del tratamiento fue significativo en los pacientes que tenían menos capacidad para realizar ejercicios (menos de 150 m al inicio) mientras que no fue significativo en los pacientes que tenían mayor capacidad (más de 350 m al inicio). El meta-análisis de los dos ensayos encontró diferencias significativas a favor de treprostínil en las medidas de presión arterial pulmonar, resistencia vascular periférica e índice cardiaco.
4. Treprostínil tiene un mayor riesgo de eventos secundarios asociados frente a placebo (dolor en el sitio de infusión, edema, entre otros). El abandono de pacientes en los ensayos clínicos debido a eventos adversos tuvo una mayor probabilidad de ocurrir con treprostínil en comparación con placebo.
5. Una única evaluación económica realizada en Estados Unidos comparaba treprostínil, epoprostenol y bosentan. Según sus resultados, bosentan domina a los otros dos tratamientos, mientras que treprostínil es más costoso que epoprostenol e igual de efectivo.
6. Según datos facilitados por el Área de Salud de Lanzarote el tratamiento con treprostínil tiene un coste de 8.000 € al mes y 96.000 € al año por paciente.
7. La baja frecuencia de HAP, al igual que ocurre con el resto de enfermedades raras, exige que las personas que padecen esta enfermedad sean monitorizados en centros especializados en HAP.
8. Los protocolos existentes aconsejan la indicación de treprostínil limitada a pacientes con HAP de clase funcional NYHA III-IV y después de que se hayan descartado otros tratamientos de primera línea como iloprost o epoprostenol.



## RECOMENDACIONES

Teniendo en cuenta que treprostinil es un medicamento con efectividad limitada y de alto coste, y que la hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara que debe ser diagnosticada y tratada por unidades especializadas,

Se recomienda,

- Financiar el tratamiento con Remodulin® del paciente para el que ha sido autorizado el uso compasivo.
- Financiar en lo sucesivo sólo aquellos tratamientos con Remodulin® que hayan sido indicados por unidades especializadas bajo estrictos protocolos elaborados de acuerdo a la evidencia científica probada más reciente. En particular, el paciente debe haber sido diagnosticado de HAP, clase funcional NYHA III-IV, por una unidad especializada y deben haber sido descartadas previamente otras alternativas de tratamiento.
- Propiciar el desarrollo de un protocolo de actuación (derivación, diagnóstico, tratamiento y monitorización de pacientes) común a todos los centros hospitalarios de Canarias y que sea consensuado por los especialistas en HAP.
- Diseñar un proceso de recogida y registro de datos de pacientes en tratamiento con Remodulin en el que se recojan resultados de salud para avanzar en el conocimiento de su efectividad.

## REVISORES EXTERNOS

- Dr. Francisco Javier Guerra Ramos. FEA responsable de la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
- Dr. Pedro Cabrera Navarro. Jefe de Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín
- Dr. Gregorio Pérez Peñate. Unidad de Enfermedad Vasculat Pulmonar del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

## AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Programas Asistenciales por facilitar datos del CMBD de Canarias y a los Servicios de Farmacia Hospitalaria por su colaboración.

## REFERENCIAS

- Augustovski F, Pichon Riviere A, Alcaraz A, Bardach A, Ferrante D, García Martí S, Glujovsky D, López A, Regueiro A. Prostaciclina (epoprostenol, iloprost, treprostinil y beraprost) para el tratamiento de la hipertensión

pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a colagenopatías. IECS 2005

- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(6):1917-28.
- Barst RJ, Galie N, Naeije R, Simonneau G, Jeffs R, Arneson C et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *European Respiratory Journal*. 2006;28(6):1195-203.
- Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Métodos para la Evaluación Económica de los Programas de Asistencia Sanitaria. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 2001.
- Highland KB, Strange C, Mazur J, Simpson KN. Treatment of pulmonary arterial hypertension: a preliminary decision analysis. *Chest*. 2003;124(6):2087-2092.
- Jadad AR, Moore A, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomised controlled trials: is blinding necessary?. *Controlled Clinical Trials*. 1996;17:1-12.
- McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ, Oudiz RJ, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2003;41(2):293-9.
- Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells AU, Walters EH. Prostaciclina para la hipertensión pulmonar en adultos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Rubenfire M, McLaughlin VV, Allen RP, Elliott G, Park MH, Wade M et al. Transition from IV epoprostenol to subcutaneous treprostinil in pulmonary arterial hypertension: a controlled trial. *Chest*. 2007;132(3):757-63.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al, for the Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A doubleblind, randomized, placebocontrolled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.

#### Páginas web:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.agemed.es>
- European Medicines Agency: <http://www.emea.europa.eu>
- U.S. Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov>