

Macitentan (Opsumit®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar



L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) és una entitat adscrita al Departament de Salut. La seva missió és generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, la seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya, posant l'enfocament en l'avaluació i utilitzant com a instruments principals la informació, el coneixement i les tecnologies de la informació i les comunicacions. L'AQuAS és membre fundador de la International Network of Agencies of Health Technology Assessment (INAHTA) i de la International School on Research Impact Assessment (ISRIA), és membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP), del grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya i de la Red de Investigación en Servicios Sanitarios en Enfermedades Crónicas (REDISSEC).

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Macitentan (OPSUMIT®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2015.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | comunicacio.aquas@gencat.cat | <http://aquas.gencat.cat>

© 2015, Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Edita: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
Primera edició: Barcelona, octubre de 2015
Correcció: Àtona
Disseny: Isabel Parada (AQuAS)



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

Macitentan (Opsumit®) per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Joan Pons

Vocals

Joan Albert Arnaiz

Arantxa Catalán

Anna Clopés

Laura Diego

Ester Dorca

Pau Ferrer

Jose Bruno Montoro

Vicente Ortún

Albert Selva

Guillem Pintós

Òrgan tècnic de coordinació

Berta Sunyer

Ana M^a de Andrés

Experts clínics

Dr. Joan Albert Barberà. Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Antonio Roman Broto. Hospital Vall d'Hebrón Barcelona

Els autors declaren no tenir cap conflicte d'interès en relació amb aquest document.

ÍNDIX

Àrea descriptiva del fàrmac i del problema de salut	5
Descripció del medicament	5
Indicació avaluada	5
Descripció del problema de salut	5
Principals manifestacions clíniques	6
Prevalença i incidència.....	7
Evolució i pronòstic	7
Diagnòstic	8
Tractament actual de la malaltia.....	9
Àrea d'acció farmacològica	12
Mecanisme d'acció	12
Indicació	12
Posologia, forma de preparació i administració	12
Avaluació de l'eficàcia	13
Assaigs clínics disponibles.....	13
Estudi SERAPHIN	13
Resultats d'eficàcia de l'estudi SERAPHIN.....	15
Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats	19
Avaluació de fonts secundàries.....	21
Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions.....	21
Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents.....	21
Avaluació de la seguretat	23
Precaucions, contraindicacions i poblacions especials	24
Àrea econòmica	26
Dades d'eficiència.....	26
Cost del tractament a Catalunya (impacte pressupostari)	26
Bibliografia	27

ÀREA DESCRIPTIVA DEL FÀRMAC I DEL PROBLEMA DE SALUT

Descripció del medicament

Nom genèric: macitentan.

Nom comercial: Opsumit®.

Laboratori: Actelion Registration Limited.

Grup terapèutic: altres antihipertensius.

Codi ATC: C02KX04.

Via d'administració: oral.

Tipus de dispensació: ús hospitalari.

Informació de registre: centralitzat EMA, medicament orfe.

Aprovació: núm. EMEA/H/C/002697 data: 20/12/2013.

Presentacions i preu			
Forma farmacèutica i dosi	Unitats per envàs	Codi nacional	PVL
Opsumit® 10 mg comprimits recoberts amb pel·lícula	30 comprimits	702255	2.450 €

* Preu unitari de facturació (PVL) segons nomenclàtor del CatSalut a juny de 2015, aplicant el descompte del 4% segons el RD 08/10 i amb IVA.

Indicació avaluada

Per al tractament, en monoteràpia o en combinació, a llarg termini de la hipertensió arterial pulmonar (HAP) en pacients adults classificats com a classe funcional (CF) II a III de l'Organització Mundial de la Salut (OMS).

Descripció del problema de salut

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) és una condició clínica, crònica i progressiva que afecta les artèries pulmonars causant proliferació vascular i remodelatge. Es caracteritza per la presència d'hipertensió pulmonar (HP)^a precapil·lar en absència d'altres causes (com ara l'HP causada per malaltia pulmonar, HP tromboembòlica crònica o altres malalties rares). Aquest augment progressiu en la pressió arterial pulmonar i en la resistència vascular pulmonar poden conduir a una insuficiència ventricular dreta i, finalment, a la mort prematura.¹⁻³

^a La hipertensió pulmonar (HP) és una condició hemodinàmica i fisiopatològica que es defineix com un augment de la pressió arterial pulmonar mitjana ≥ 25 mmHg en repòs (mesurada mitjançant cateterisme cardíac dret). L'HP es pot trobar en múltiples condicions clíniques.^{1,2}

L'HAP inclou diferents formes heterogènies que comparteixen un quadre clínic similar, així com canvis patològics de la microcirculació pulmonar semblants (vegeu la taula 1).³

Taula 1. Classificació de la hipertensió arterial pulmonar (Niça, 2013)³

1. Hipertensió arterial pulmonar (HAP)
1.1 HAP idiopàtica
1.2 HAP hereditària
1.2.1 BMPR2
1.2.2 ALK1, ENG, Smad9, CAV1, KCNK3
1.2.3 Desconeguda
1.3 HAP induïda per fàrmacs o tòxics
1.4 HAP associada a
1.4.1 malalties del teixit connectiu
1.4.2 infecció per VIH
1.4.3 hipertensió portal
1.4.4 malalties cardíagues congènites
1.4.5 esquistosomiasi

ALK: cinasa del limfoma anaplàstic; BMPR2: bone morphogenic protein receptor type II; CAV1: caveolina-1; ENG: endoglina; HAP: hipertensió arterial pulmonar; KCNK3: subfamília 3 dels canals de potassi; VIH: virus de la immunodeficiència humana.

En l'HAP, les lesions patològiques afecten principalment les artèries pulmonars distals (<500 µm de diàmetre). Aquestes lesions es caracteritzen per hipertròfia de la túnica mitjana, canvis proliferatius i fibròtics de la capa o túnica íntima (concèntrics i excèntrics), engruïment de la capa adventícia amb infiltrats perivasculars inflamatoris, i lesions complexes i plexiformes. Normalment, les venes pulmonars no es veuen afectades.

Els processos exactes que inicien els canvis patològics associats a l'HAP encara són desconeguts. Tot i això, es tracta d'un procés multifactorial que inclou diverses rutes bioquímiques i diferents tipus cel·lulars. L'augment en la resistència vascular pulmonar s'associa a diferents mecanismes, com vasoconstricció, proliferació i remodelatge obstructiu de la paret vascular pulmonar, inflamació i trombosi. Aquest increment en la resistència vascular pulmonar condueix a una sobrecàrrega del ventricle dret, hipertròfia i dilatació i, finalment, a insuficiència cardíaca dreta i mort.^{1,2}

Principals manifestacions clíniques

Els símptomes de l'HAP són inespecífics i inclouen dispnea, fatiga, debilitat, dolor toràcic, síncope i distensió abdominal. Habitualment, els símptomes en repòs només s'observen en casos molt avançats.

L'avaluació de la gravetat dels pacients amb HAP s'ha de realitzar a continuació del diagnòstic i abans de prendre una decisió terapèutica, atès que té un paper fonamental en l'elecció del tractament inicial, l'avaluació de la resposta al tractament i el seu escalatge, si escau.

La classe funcional dels pacients amb HAP es valora en quatre categories segons la classificació de l'OMS, que és una adaptació del sistema de la New York Heart Association (NYHA) per a l'HAP (vegeu la taula 2).^{1,2}

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

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

Prevalença i incidència

A Espanya, d'acord amb les dades epidemiològiques procedents del Registre espanyol d'HAP (REHAP) realitzat en 31 hospitals des del juliol de 2007 fins al juny del 2008 estimen una incidència d'HAP de 3,7 casos/milió/any i una prevalença de 16 casos per milió d'habitants adults (>14 anys).⁴

Entre els pacients amb HAP, la prevalença estimada d'HAP idiopàtica, HAP associada a malalties cardíques congènites, HAP associada a malalties del teixit connectiu i HAP associada a la síndrome tòxica de l'oli va ser 5,3; 3; 2,5 i 0,5 casos per milió d'habitants adults, respectivament.⁴

Evolució i pronòstic

S'estima que en pacients amb HAP idiopàtica o heretable sense tractament la mitjana de supervivència és de 6 mesos per a pacients amb classe funcional IV, 2,5 anys per a la classe funcional III, i 6 anys per a la classe funcional I-II. Edats extremes (<14 anys o >65 anys), una disminució de la capacitat d'exercici, síncope, hemoptisi i signes d'insuficiència cardíaca també s'associen a mal pronòstic.¹ En pacients amb HAP idiopàtica les taxes de supervivència estimades a partir de les dades del registre espanyol REHAP van ser del 89%, el 77% i el 68% a l'any, 3 i 5 anys, respectivament.⁴

Les decisions relatives al tractament s'han de basar en paràmetres que reflecteixin la simptomatologia i la capacitat d'exercici i que alhora siguin rellevants com a predictors del resultat. A la taula 3 es recullen els principals paràmetres de reconeguda importància pronòstica i que s'empren de manera habitual com a eines de seguiment.

Taula 3. Paràmetres rellevants per a l'avaluació de la gravetat, estabilitat i pronòstic a l'HAP¹

Millor pronòstic	Determinants de pronòstic	Pitjor pronòstic
No	Evidència clínica d'insuficiència del ventricle dret	Sí
Lent	Ritme de progressió dels símptomes	Ràpid
No	Síncope	Sí
I, II	Classe funcional de l'OMS	IV
Llarga (>500 m) ^a	6MWD	Curta (<300 m)
Pic de consum d'O ₂ >15 mL/min/kg	Test d'exercici cardiopulmonar	Pic de consum d'O ₂ <12 mL/min/kg
Normal o gairebé normals	Nivells plasmàtics de BNP/NT-proBNP	Molt elevats i incrementant-se
Sense vessament pericàrdic TAPSE >2,0 cm ^b	Ecocardiograma	Vessament pericàrdic TAPSE <1,5 cm
PAD <8 mmHg i IC ≥2,5 L/min/m ²	Hemodinàmica	PAD >15 mmHg o IC ≤2 L/min/m ²

6MWD: distància caminada en sis minuts; BNP: *brain natriuretic peptide*; IC: índex cardíac; OMS: Organització Mundial de la Salut; PAD: pressió aurícula dreta; TAPSE: *tricuspid annular plane systolic excursion*.

a En funció de l'edat.

b La TAPSE i el vessament pericàrdic s'han seleccionat perquè poden ser mesurades en la majoria de pacients.

Addicionalment, també s'ha identificat la resposta al primer tractament com un factor pronòstic determinant. D'aquesta manera, s'ha observat que els pacients que no aconseguen una millora en la 6MWD (distància caminada en sis minuts) després d'iniciar tractament específic presenten un risc més elevat de mortalitat que els que sí aconseguen millores en la seva capacitat d'exercici respecte al basal (fins a cinc cops més).⁵ Tot i això, encara no s'ha pogut determinar amb certesa quina seria la mínima millora de la 6MWD a partir de la qual s'obtidria un impacte en la supervivència.

Diagnòstic

S'ha de sospitar HP en qualsevol pacient que presenti dificultat respiratòria sense altres signes de malaltia cardíaca o pulmonar o en pacients amb malaltia cardíaca o pulmonar subjacent però quan aquesta no justifiqui la intensitat de la dispnea.

A partir d'aquí comença un procés esglaonat que parteix de la sospita clínica i requereix confirmació del diagnòstic, identificar l'etiologia específica i avaluar el nivell de gravetat. Finalment, el diagnòstic específic de l'HAP es realitza mitjançant un diagnòstic d'exclusió.

Per tal de confirmar el diagnòstic d'HAP es requereix la realització d'un cateterisme cardíac dret que permeti determinar la gravetat de l'afectació hemodinàmica i realitzar el test de vasoreactivitat de la circulació pulmonar. Actualment, el cateterisme cardíac dret és el *gold standard* per al diagnòstic d'HAP, atès que confirma la pressió elevada a l'artèria pulmonar alhora que identifica possibles causes valvulars, miocardiàques o congènites. Durant el cateterisme dret cal registrar: la pressió arterial pulmonar (sistòlica, diastòlica i mitjana), la pressió de l'aurícula dreta, la pressió d'enclavament pulmonar i la pressió del ventricle dret, així com mesurar el cabal cardíac i la pressió i saturació d'O₂ a l'artèria pulmonar.^{1,2}

Tractament actual de la malaltia

Els objectius principals del tractament dels pacients amb HAP són la millora dels símptomes i l'estabilització de la progressió de la malaltia per tal d'evitar el requeriment de progressar a una segona línia de tractament, l'hospitalització, el trasplantament de pulmó i per augmentar la supervivència.

El tractament inclou mesures generals, tractament farmacològic i tractament no farmacològic. La definició de la classe funcional és el factor que determina l'abordatge terapèutic, que s'individualitza al màxim possible.

- **Mesures generals:** destinades a disminuir l'impacte nociu que algunes circumstàncies i agents externs poden tenir en pacients amb HAP: evitar exercici físic que augmenti la pressió arterial pulmonar, ús de mesures contraceptives (l'embaràs està contraindicat en pacients amb HAP, atès el risc que suposa per a la mare i el fetus), ús d'oxigen suplementari en vols de més de dues hores, vacunació antipneumocòcica i de la grip.
- **Tractament farmacològic inespecífic (teràpia de suport):** ús de diürètics, anticoagulants orals, digoxina i/o oxigen en funció de les característiques del pacient.
- **Tractament farmacològic específic:** ús de medicaments que actuen sobre els canvis estructurals o de regulació del llit vascular pulmonar. S'agrupen en tres classes principals: inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5, antagonistes dels receptors de l'endotelina i anàlegs sintètics de la prostaciclina. Recentment s'ha autoritzat el primer representant d'una nova família, els estimuladors de la guanilat-ciclasa.

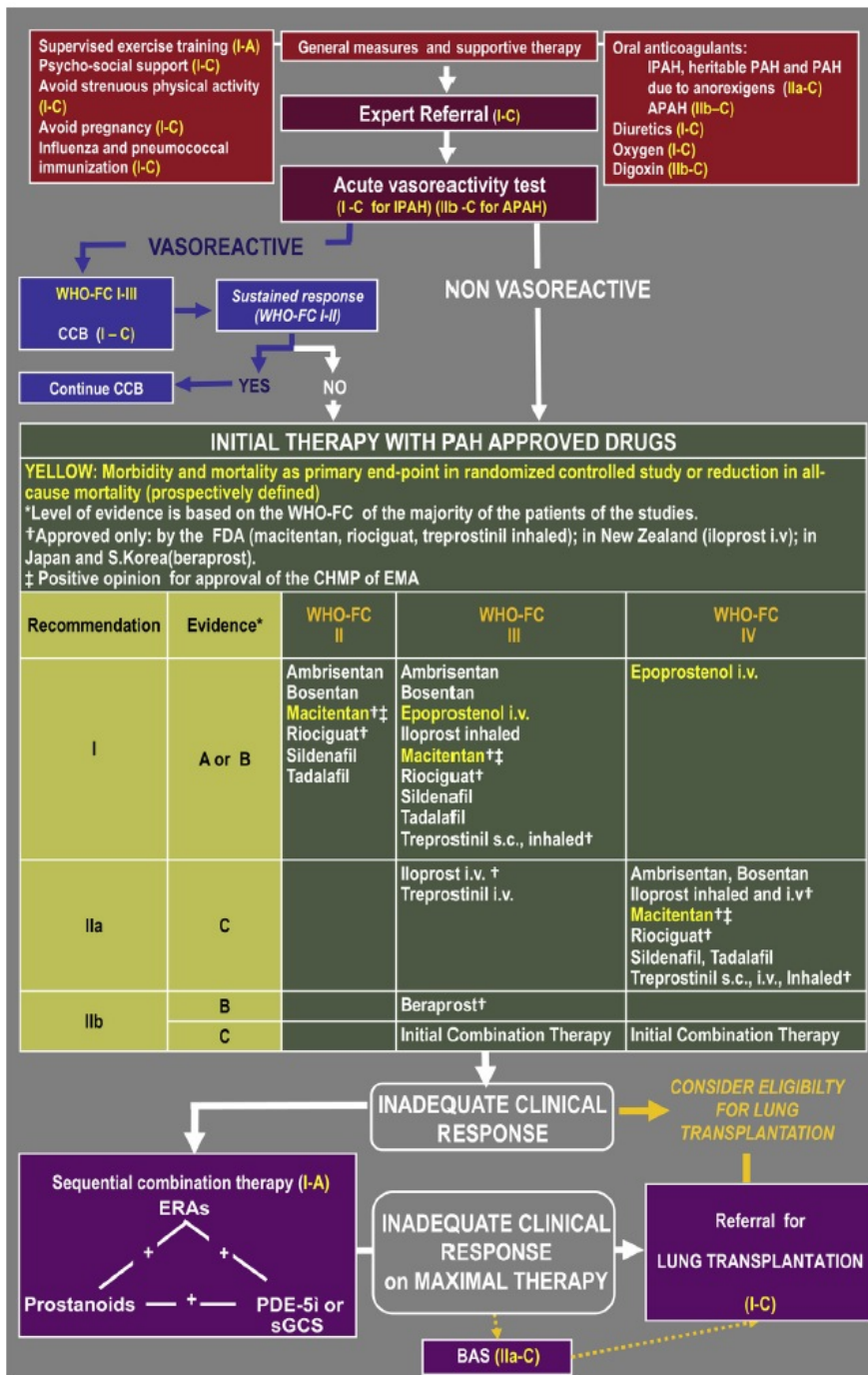
La recomanació general, un cop s'ha establert el diagnòstic d'HAP, és la instauració de mesures generals, iniciar teràpia de suport i derivar el pacient a un centre de referència en el tractament d'aquesta patologia.

L'estratègia de tractament que actualment recomanen les guies està determinada per la resposta del pacient al test de vasoreactivitat i per la classe funcional de l'OMS (vegeu la figura 1).

D'acord amb la darrera actualització de l'algorisme de tractament (Niça, 2013),⁶ el tractament farmacològic específic de l'HAP ha d'iniciar-se en pacients amb test vasoreactiu negatiu o en pacients que, tot i tenir un test vasoreactiu positiu, no han respost adequadament al tractament amb blocadors dels canals del calci.

En aquests casos es proposa iniciar tractament amb un antagonista dels receptors de l'endotelina, amb un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 o amb riociguat. En pacients amb classe funcional III es recomanen els mateixos grups i també els anàlegs de prostaciclina. Finalment, per a pacients amb classe funcional IV de l'OMS només es recomana, amb grau de recomanació A, la utilització d'epoprostenol.

Figura 1. Algorisme de tractament de l'HAP 2013 (Niça, 2013)⁶



APAH: hipertensió pulmonar associada; BAS: septostomia atrial amb baló; CCB: blocadors dels canals de calci; ERA: antagonistes del receptor de l'endotelina; sGCS: estimadors de la guanilat-ciclasa soluble; IPAH: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica, i.v.: intravenós; PDE-5: fosfodiesterasa 5; s.c.: subcutani; WHO-FC: classe funcional de l'OMS.

EFICÀCIA I SEGURETAT DELS TRACTAMENTS DISPONIBLES PER A L'HAP⁷

Actualment es disposa de set principis actius autoritzats i comercialitzats per al tractament específic de l'HAP, dels quals sis estan autoritzats a Espanya: dos inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (sildenafil i tadalafil), dos antagonistes dels receptors de l'endotelina

(bosentan i ambrisentan) i dos agonistes de la prostaciclina (epoprostenol i iloprost). Recentment, l'Agència Europea del Medicament (EMA) ha aprovat dos nous principis actius, riociguat i macitentan.

La FDA i la majoria dels països europeus també han autoritzat el principi actiu treprostinil, un anàleg de prostaciclina que pot administrar-se en infusió contínua per via subcutània.

- **Inhibidors de la fosfodiesterasa 5:** l'eficàcia de sildenafil i el tadalafil ha estat avaluada principalment en pacients amb HAP idiopàtica o associada a malalties del teixit connectiu i en classe funcional II-III. Les millores observades en la 6MWD enfront de placebo van ser modestes (de l'ordre de 33-45 metres) i es limiten a curt/mitjà termini. No es disposa de dades de l'eficàcia d'aquest grup en termes de mortalitat.

En general, presenten un bon perfil de seguretat. Les reaccions més freqüents són les associades a la vasodilatació (envermelliment, cefalea), alteracions gastrointestinals (dispèpsia i diarrea) i dolors musculars (esquena, extremitats), i acostumen a ser de caire lleu o moderat.

- **Antagonistes dels receptors de l'endotelina:** bosentan i ambrisentan s'associen a una millora en la 6MWD enfront de placebo d'aproximadament 40 metres en pacients amb HAP idiopàtica o secundària a alteracions del teixit connectiu i en classe funcional II-III de l'OMS. En pacients amb millor estat funcional (classe II de l'OMS) la millora obtinguda amb bosentan va ser més reduïda i no sembla diferent de placebo. En una anàlisi combinada dels resultats dels seus estudis respectius, ambrisentan i bosentan no van mostrar diferències respecte a la mortalitat.

Les reaccions adverses més freqüents durant el tractament amb antagonistes del receptor de l'endotelina són l'edema perifèric, la cefalea, l'alteració de la funció hepàtica i l'anèmia. Per aquesta raó, és necessari realitzar un control estret de la funció hepàtica (abans de l'inici del tractament i posteriorment cada mes) i controlar l'hemograma.

- **Agonistes de la prostaciclina:** l'eficàcia dels fàrmacs del grup dels anàlegs de la prostaciclina s'ha d'abordar de manera individualitzada, ateses les diferències en la via d'administració i en la metodologia emprada als estudis. El tractament amb epoprostenol es va associar a una millora en la 6MWD respecte a la teràpia convencional al voltant de 50-95 metres. Iloprost i treprostinil també han demostrat una millora en aquesta variable en un perfil de pacient semblant però de menor magnitud.

Destaquen com a reaccions adverses principals el dolor mandibular i l'envermelliment. També es donen freqüentment nàusees i diarrea.

Els anàlegs de prostaciclina presenten com a particularitat la seva via d'administració (parenteral i inhalada). Amb motiu de la seva curta semivida i estabilitat, epoprostenol només pot administrar-se mitjançant una infusió venosa contínua. Treprostinil, amb una semivida major que epoprostenol, permet una administració mitjançant infusió contínua subcutània. Iloprost es pot administrar com a nebulització però requereix administracions freqüents.

ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

Mecanisme d'acció

L'endotelina tipus 1 i els seus receptors (ETA i ETB) són mediadors de diferents efectes com la vasoconstricció, la fibrosi, la proliferació, la hipertròfia i la inflamació. En condicions patològiques, com és el cas de l'HAP, el sistema local de l'endotelina es troba augmentat i intervé en la hipertròfia vascular i el dany orgànic.

Macitentan és un antagonista potent dels receptors de l'endotelina ETA i ETB actiu per via oral i aproximadament 100 cops més selectiu per a ETA que per a ETB in vitro. Presenta gran afinitat i ocupació sostinguda pels receptors d'endotelina en cèl·lules del múscul llis de l'artèria pulmonar humana, i això prevé l'activació mediada per l'endotelina d'altres sistemes de segons missatgers que donen lloc a vasoconstricció i la proliferació de les cèl·lules del múscul llis.⁸

Indicació

European Medicines Agency (2013): Opsumit® està indicat en monoteràpia o en combinació per al tractament a llarg termini de la hipertensió arterial pulmonar (HAP) en pacients adults classificats com a classe funcional (CF) II a III de l'OMS. S'ha demostrat la seva eficàcia en una població amb HAP, incloent-hi HAP idiopàtica o hereditària, HAP associada a trastorns del teixit conjuntiu i HAP associada a cardiopatia congènita corregida simple.^{8,9}

Food and Drug Administration (2013): Opsumit® és un antagonista dels receptors de l'endotelina (ARE) indicat per al tractament de la hipertensió arterial pulmonar (HAP, classe de l'OMS I) per retardar la progressió de la malaltia. La progressió de la malaltia inclou: mort, inici de tractament amb prostanoides via intravenosa o subcutània o empitjorament de l'HAP (disminució de la distància caminada en 6 minuts, empitjorament dels símptomes de l'HAP i requeriment de tractament addicional per a l'HAP). Opsumit® també redueix les hospitalitzacions per HAP.¹⁰

Posologia, forma de preparació i administració

La pauta recomanada de macitentan és de 10 mg un cop al dia, administrat per via oral amb o sense aliments.⁸

AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

Assaigs clínics disponibles

L'evidència científica disponible fins al moment sobre macitentan en el tractament de l'HAP prové de l'estudi pivot fase III (SERAPHIN),¹¹ en què es va avaluar l'eficàcia i seguretat de macitentan enfront de placebo.

Actualment hi ha diversos assajos clínics en curs amb macitentan en pacients amb HAP. S'han identificat dos estudis fase III amb l'objectiu d'obtenir dades de seguretat a llarg termini que corresponen a les fases d'extensió dels estudis SERAPHIN (assaig pivot) i ORCHESTRA (estudi per validar una eina de mesura de resultats reportats per pacient). Addicionalment, està en marxa un estudi fase IV (estudi REPAIR) per avaluar l'eficàcia de macitentan sobre diverses variables hemodinàmiques i l'estudi *Opsumit Users Registry*, un estudi per recopilar dades d'utilització de macitentan en condicions de pràctica clínica habitual (postautorització).

Estudi SERAPHIN¹¹

DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI

L'assaig SERAPHIN, estudi fase III, aleatoritzat, cegament doble i controlat amb placebo, va ser l'estudi pivot sobre el qual es recolza la sol·licitud d'autorització. Es tracta del major estudi realitzat fins al moment en pacients amb HAP i el primer adreçat a avaluar el benefici del nou fàrmac en termes de morbiditat. Les seves característiques principals es recullen a la taula 4.

Taula 4. Característiques principals de l'estudi pivot SERAPHIN

SERAPHIN ¹¹
Referència: Pulido T., Adzerikho I., Channick R.N., et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. <i>N Engl J Med.</i> 2013;369:809-18.DOI: 10.1056/NEJMoa1213917
- Nre. de pacients aleatoritzats: 742 pacients
- Objectiu: avaluar l'eficàcia a llarg termini de dues dosis de macitentan en termes de reducció de la morbiditat i la mortalitat en pacients amb diagnòstic d'HAP.
- Disseny: estudi fase III, aleatoritzat 1:1:1 (amb estratificació per centre), cegament doble, controlat amb placebo, dirigit per esdeveniment i multicèntric.
- Tractament grup actiu i tractament grup control: Intervenció: macitentan 3 mg 1 cop al dia (n=250) macitentan 10 mg 1 cop al dia (n=242) Control: placebo (n=250)
- Criteris d'inclusió: pacients ≥12 anys amb HAP idiopàtica o hereditària o HAP associada a malalties del teixit connectiu, derivacions sistemicopulmonars congènites reparades, VIH o exposició a fàrmacs o toxines. Els pacients havien de tenir el diagnòstic d'HAP confirmat mitjançant cateterisme de ventricle dret, un distància caminada en el 6MWT ≥50 m i estar en classe funcional II, II i IV, segons la classificació de l'OMS:
- Criteris d'exclusió: pacients en tractament amb prostanoïdes d'administració intravenosa o subcutània.
- Duració de l'estudi: 85,3 setmanes (grup placebo), 99,5 setmanes (macitentan 3 mg), 103,9 setmanes (macitentan 10 mg).
- Tipus d'anàlisi: anàlisi de les variables primàries i secundàries sobre la població per intenció de tractar (ITT).
- Pèrdues: 12,7% dels pacients van discontinuar el tractament de manera prematura abans de patir un esdeveniment.
HAP: hipertensió arterial pulmonar; VIH: virus de la immunodeficiència humana; 6MWT: 6 minuts <i>walking test</i> .

En aquest estudi es van incloure pacients amb diagnòstic d'HAP idiopàtica, hereditària o associada a altres entitats (malalties del teixit connectiu, derivacions sistemicopulmonars congènites resoltes, infecció per VIH o fàrmacs o toxines). Es requeria confirmació del diagnòstic d'HAP mitjançant cateterisme dret i els pacients s'havien de trobar en classe funcional de l'OMS II, III o IV. Els pacients podien rebre amb altres fàrmacs com inhibidors de la fosfodiesterasa 5, prostanoides orals o inhalats, inhibidors dels canals del calci o L-arginina, sempre que estiguessin en tractament estable. Se'n van excloure els pacients tractats amb prostanoides d'administració parenteral.

Els pacients van ser aleatoritzats (1:1:1) a rebre placebo o macitentan a dosis de 3 mg/dia o 10 mg/dia. Aquells pacients que van presentar un esdeveniment no fatal van ser candidats a rebre macitentan 10 mg en una fase d'extensió oberta, juntament amb els pacients que encara estaven rebent tractament cegament doble al final de l'estudi.

CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS

La majoria dels pacients inclosos a l'estudi SERAPHIN eren dones (76,5%), i la mitjana d'edat va ser de 45,6 ($\pm 16,13$) anys. La meitat dels pacients presentaven HAP idiopàtica (55%) i aproximadament un terç HAP associada a malalties del teixit connectiu (30,5). En general, les característiques basals dels tres grups de tractament estaven ben balancejades. A la taula 5 es recull el detall de les característiques dels pacients.¹¹

Taula 5. Característiques clíniques i demogràfiques dels pacients inclosos a l'estudi SERAPHIN

Característiques d'interès	Macitentan 3 mg/dia (n=250)	Macitentan 10 mg/dia(n=242)	Placebo (n=250)
Edat (anys)			
Mitjana (SD)	44,5 (16,26)	45,5 (14,99)	46,7 (17,03)
Sexe (dones); N (%)	187 (75,4)	194 (80,2)	184 (73,9)
Temps des del diagnòstic (anys)	3,0 (4,5)	2,6 (3,6)	2,6 (3,7)
Tipus d'HAP; N (%)			
Idiopàtica	144 (58,3)	134 (55,6)	126 (51,0)
Hereditària	8 (3,2)	2 (0,8)	3 (1,2)
Associada a malaltia del teixit connectiu	70 (28,3)	73 (30,3)	81 (32,8)
Associada a derivacions congènites	15 (6,1)	21 (8,7)	26 (10,5)
Associada a infecció per VIH	1 (0,4)	6 (2,5)	3 (1,2)
Associada a fàrmacs o toxines	9 (3,6)	5 (2,1)	8 (3,2)
Distància 6MWT basal (metres)	364 (95,5)	363 (93,2)	352 (110,6)
Classe funcional de l'OMS; N (%)			
I	0	1	0
II	138 (55,6)	120 (49,6)	129 (51,8)
III	105 (42,3)	116 (47,9)	116 (46,6)
IV	5 (2,0)	5 (2,1)	4 (1,6)
Tractament de base per HAP; N (%)			
No	85 (34,3)	88 (36,4)	95 (38,2)
Sí. Inhibidor de la fosfodiesterasa 5	154 (62,1)	150 (62,0)	150 (60,2)
Sí. Prostanoid oral o inhalat [†]	18 (7,3)	15 (6,2)	7 (2,8)
HAP: hipertensió arterial pulmonar; OMS: Organització Mundial de la Salut; VIH: virus de la immunodeficiència humana; 6MWT: 6 minuts <i>walking test</i> [†] Es van observar diferències estadísticament significatives en l'ús de prostanoides de base entre el grup de pacients que va rebre macitentan 3 mg i el grup de placebo			

D'acord amb els criteris d'inclusió, el 52,4% dels pacients en trobaven en classe funcional II de l'OMS i el 45,6% en classe funcional III (es va incloure un pacient en classe funcional I a causa d'un error en el seguiment del protocol). Atès que només es van incloure 14 pacients en classe funcional IV, l'EMA no ha aprovat la indicació de tractament amb macitentan en aquest subgrup de pacients.⁹

Més de la meitat dels pacients inclosos a l'estudi SERAPHIN rebien un altre tractament específic per al maneig de l'HAP, especialment inhibidors de la fosfodiesterasa 5 (61,4%). De fet, macitentan és el primer ARE que obté de manera explícita la indicació de tractament combinat amb altres tractaments específics per l'HAP.

Resultats d'eficàcia de l'estudi SERAPHIN

VARIABLE PRINCIPAL¹¹

La variable principal d'eficàcia emprada a l'estudi SERAPHIN va ser una variable combinada que considerava el temps des de l'inici del tractament fins a:

- El primer esdeveniment relacionat amb l'HAP (empitjorament de l'HAP, inici de tractament amb prostanoides intravenosos o subcutanis, trasplantament de pulmó o septostomia atrial) o
- Mort per qualsevol causa.

L'empitjorament de l'HAP es va definir com l'ocurrència a la vegada dels tres supòsits següents: una disminució en la distància caminada en el test de la marxa als 6 minuts (6MWT) d'almenys un 15% des de l'inici, confirmat per un segon 6MWT repetit en els següents 15 dies; empitjorament dels símptomes de l'HAP, i la necessitat de tractament addicional per a l'HAP.

El 46,4% dels pacients que van rebre placebo van presentar algun dels esdeveniments de la variable principal, enfront del 38,0% dels pacients tractats amb macitentan 3 mg/dia i del 31,4% en el grup de macitentan 10 mg/dia (vegeu la taula 6). La *hazard ratio* per a macitentan 10 mg vs. placebo va ser del 0,55 ($p < 0,001$). Aquest resultat correspon a una reducció del risc relatiu del 45% i un *number-needed-to-treat* (NNT) de 6 pacients (IC 95% 4,48 a 10,80) per evitar un esdeveniment als dos anys.⁹

Tal com es mostra a la taula 6, en considerar els components de la variable principal de manera desagregada, destaca que l'esdeveniment més freqüent en tots els casos va ser l'empitjorament de l'HAP (37,2% en el grup placebo enfront de 28,8% i 24,4 % per a macitentan 3 mg i 10 mg, respectivament). La proporció de pacients amb morts com a primer esdeveniment va ser de 6,8%, 8,4% i 6,6% per a placebo, macitentan 3 mg i macitentan 10 mg, respectivament. A la llum d'aquests resultats, l'EMA va desestimar la sol·licitud d'incloure "reducció de la mortalitat" com a part de la indicació autoritzada de macitentan.⁹

Taula 6. Resultats de macitentan sobre la variable principal d'eficàcia

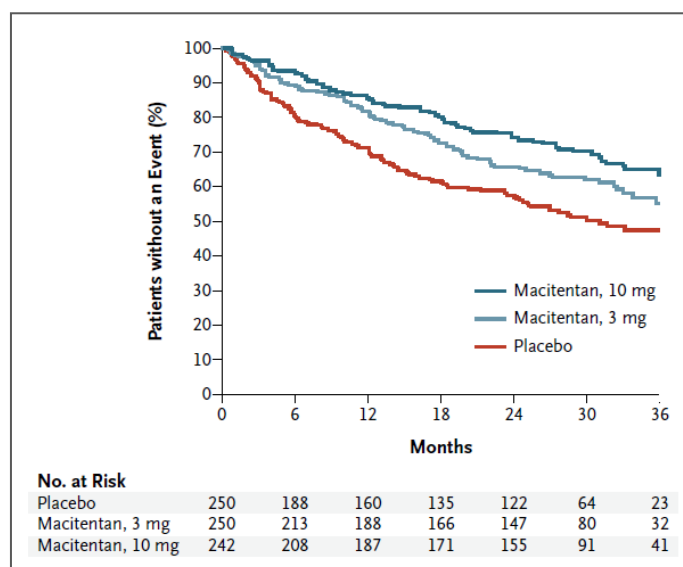
Variable	MACI 3 mg/dia (n=250)	MACI 10 mg/dia (n=242)	Placebo (n=250)	MACI 3 mg vs. placebo HR (IC 95%); p	MACI 10 mg vs. placebo HR (IC 95%); p
Qualsevol esdeveniment de la variable principal combinada*	95 (38,0%)	76 (31,4%)	116 (46,6%)	0,70 (0,52 a 0,96); p: 0,01	0,55 (0,32 a 0,76); p<0,001
Empitjorament de l'HAP	72 (28,8%)	59 (24,4%)	93 (37,2%)	ND	ND
Mort per qualsevol causa	21 (8,4%)	16 (6,6%)	17 (6,8%)	ND	ND
Inici de tractament amb prostanoides	1 (0,4%)	1 (0,4%)	6 (2,4%)	ND	ND
Trasplantament de pulmó	1 (0,4%)	0	0	ND	ND

HAP: hipertensió arterial pulmonar; MACI: macitentan; ND: no disponible

* Variable combinada d'aparició d'un esdeveniment relacionat amb l'HAP (empitjorament de l'HAP, inici de tractament amb un prostaïde intravenós o subcutani, trasplantament de pulmó o septostomia atrial) o mort per qualsevol causa.

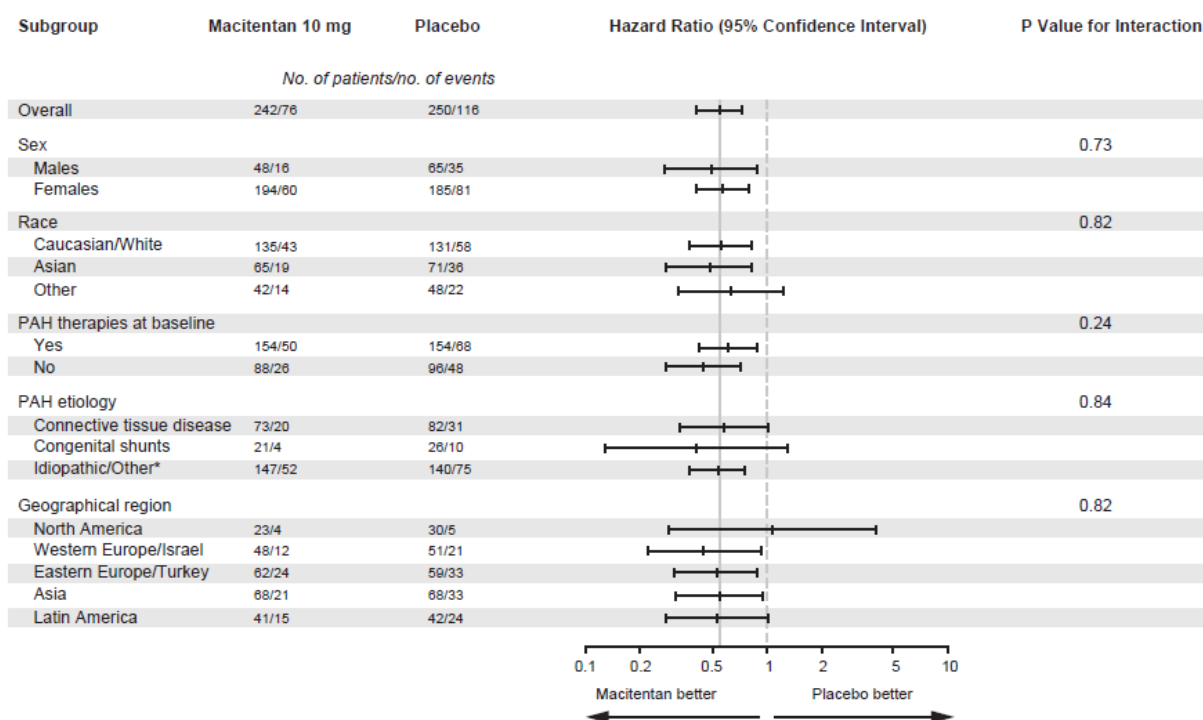
A la figura 2 es mostren les corbes de Kaplan-Meier per al primer esdeveniment relacionat amb HAP o mort per qualsevol causa a cada un dels grups considerats. Tal com es pot observar a la gràfica, la separació entre els grups de macitentan i placebo es va donar des de l'inici i és força evident a partir dels 6 mesos, mantenint aquest efecte al llarg de l'estudi.

Figura 2. Efecte del macitentan sobre la variable principal d'eficàcia combinada



Els resultats observats amb macitentan van ser consistents en les subanàlisis exploratòries realitzades (vegeu la figura 3) i no es van trobar diferències en cap dels subgrups considerats (p no significativa en tots els subgrups).

Figura 3. Variable principal d'eficàcia per a subgrups preespecificats. Macitentan 10 mg vs. placebo



VARIABLES SECUNDÀRIES

Canvi en el 6MWT^{9, 11}

Als 6 mesos, la distància caminada en el 6MWT es va incrementar en 12,5 m en el grup de macitentan 10 mg, mentre que es va observar una reducció de -9,4 m en el grup de placebo, resultant en un efecte del tractament de 22 m (IC 97,5% 3,2 a 40,8; p=0,008).

A la taula 7 es mostren els resultats del 6MWT als 6 mesos en funció del tractament de base que rebien els pacients i també segons la seva classe funcional.

Taula 7. Resultats del macitentan sobre la variable principal d'eficàcia¹²

Canvi des de l'inici als 6 mesos en la distància caminada en el 6MWT (m)					
Subgrup	MACI 3 mg/dia (n=250)	MACI 10 mg/dia (n=242)	Placebo (n=250)	MACI 3 mg vs. placebo Diferència (IC 97,5%); p	MACI 10 mg vs. placebo diferència (IC 97,5%); p
Tractament específic per a l'HAP de base					
Amb tractament de base	+9,8	+17,9	-7,8	+17,9 (-5,0 a 40,8); p=0,08	+25,9 (4,5 a 47,3); p=0,007
Sense tractament de base	+2,9	+3,1	-12,2	+17,3 (-19,2 a 53,8); p=0,29	+17,8 (-17,8 a 53,3); p=0,26
Classe funcional de l'OMS					
Classe funcional I/II	+2,4	+8,5	-3,9	+6,3 (-19,0 a 31,6); p=0,58	+12,3 (-8,1 a 32,7); p=0,18
Classe funcional III/IV	+13,7	+16,5	-15,4	+32,8 (2,4 a 63,1); p=0,02	+37,0 (5,4 a 68,6); p=0,009

HAP: hipertensió arterial pulmonar; MACI: macitentan; OMS: Organització Mundial de la Salut; 6MWT: test de la marxa en 6 minuts.

Millora en la classe funcional¹¹

Als 6 mesos, la proporció de pacients amb millora de la classe funcional va ser superior en el grup de macitentan 10 mg enfront dels tractats amb placebo (22% i 13%, per a macitentan 10 mg i placebo, respectivament; $p=0,006$).

Altres variables secundàries^{9, 11}

Es va observar una menor incidència d'esdeveniments en la variable secundària combinada d'hospitalització per HAP o mort deguda a HAP en els pacients tractats amb macitentan 10 mg que en el grup que va rebre placebo (20,7% i 33,6%, respectivament [HR 0,50; IC 97,5% 0,34 a 0,75; $p<0,001$]). Aquesta diferència va estar deguda principalment a una reducció en el component de percentatge d'hospitalitzacions.

Taula 8. Resultats de macitentan sobre variables secundàries^{9, 11}

Altres variables secundàries					
	MACI 3 mg/dia (n=250)	MACI 10 mg/dia (n=242)	Placebo (n=250)	MACI 3 mg vs. placebo Diferència (IC 97,5%); p	MACI 10 mg vs. placebo Diferència (IC 97,5%); p
Hospitalitzacions per HAP o mort per HAP	65 (26,0%)	50 (20,7%)	84 (33,6%)	0,67 (0,46 a 0,97); 0,01 RRR: 33%	0,50 (0,33 a 0,75); 0,0001 RRR: 50%
Hospitalitzacions per HAP	56 (22,4%)	45 (18,6%)	79 (31,6%)	ND	ND
Mort per HAP*	9 (3,6%)	5 (2,1%)	5 (2,0%)	ND	ND
Mort per HAP*	14 (5,6%)	7 (2,9%)	14 (5,6%)	0,87 (0,37 a 2,04); 0,72 RRR: 13%	0,44 (0,16 a 1,25); 0,07 RRR: 56%
Mort per qualsevol causa	21 (8,4%)	14 (5,8%)	19 (7,6%)	0,97 (0,48 a 1,98); 0,92 RRR: 3%	0,64 (0,29 a 1,42); 0,20 RRR: 36%

HAP: hipertensió arterial pulmonar; MACI: macitentan; ND: no disponible; RRR: reducció relativa del risc.

* Els resultats no inclouen els pacients hospitalitzats abans de la mort.

En considerar les variables de mortalitat de manera individual es va observar una tendència cap a una reducció tant en la taxa de mortalitat per qualsevol causa com en la taxa de mortalitat deguda a HAP en els pacients tractats amb macitentan 10 mg respecte als que van rebre placebo. Tot i això, l'estudi no estava dimensionat per trobar diferències en aquestes variables, i els resultats no van ser estadísticament significatius.

Avaluació de la validesa i utilitat pràctica dels resultats

VALIDESA INTERNA

Es disposa d'un únic estudi pivot, l'estudi SERAPHIN, un assaig clínic aleatoritzat de fase III, multicèntric, amb cegament doble i controlat amb placebo.

A partir de les eines proposades per l'Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) per avaluar la qualitat metodològica dels estudis, es considera que l'estudi pivot SERAPHIN és de bona qualitat amb un baix risc de biaix (++).

L'aleatorització es va realitzar amb una ràtio 1:1:1 per a cada grup de tractament mitjançant un sistema centralitzat d'aleatorització via Interactive Voice Response (IVR) o Interactive Web Response (IWR). L'aleatorització va ser estratificada per centre. Tant els investigadors com els pacients van estar cegats respecte al tractament assignat.

La mitjana de duració de l'estudi va ser de 85,3 setmanes, 99,5 setmanes i 103,9 setmanes per als pacients que van rebre placebo, macitentan 3 mg i macitentan 10 mg, respectivament.

Inicialment, la grandària de la mostra es va fixar en 525 pacients, calculats a partir de l'estimació que es necessitarien 285 esdeveniments per detectar una *hazard ratio* de macitentan/placebo de 0,55 al llarg d'una durada màxima estimada de 4,1 anys. El error tipus I es va fixar en 0,005 i la potència, en el 90%. Posteriorment, i abans de la finalització de l'estudi, la grandària de la mostra va haver de ser recalculada i es va fixar en 699 pacients.

El seguiment es descriu correctament per a tots tres grups de tractament. En total, 94 pacients (12,7%) van abandonar l'estudi de manera prematura sense presentar cap esdeveniment de la variable principal. Les dades relatives a aquests pacients van ser censurades considerant el moment de la discontinuació per a l'anàlisi de la variable principal. Es van realitzar diverses anàlisis de sensibilitat per tal d'avaluar el possible biaix associat a aquestes discontinuacions. Els resultats d'aquestes anàlisis van ser consistents amb les de l'anàlisi principal.

El laboratori titular de macitentan va patrocinar l'estudi, va participar en el disseny i va realitzar tota l'anàlisi estadística.

VALIDESA EXTERNA

L'estudi SERAPHIN constitueix el major estudi realitzat fins al moment en pacients amb HAP (n=724). Va incloure un ampli rang de pacients amb HAP quant a edat, etiologia, classe funcional i tractaments de base, de manera que ofereix una bona representació dels pacients que es troben en la pràctica clínica habitual.

Tot i això, com és habitual en els estudis amb pacients amb HAP, la majoria de pacients es trobaven en classe funcional II-III i corresponien a HAP idiopàtica i deguda a alteracions del teixit connectiu. Determinades etiologies van quedar infrarepresentades, com ara pacients amb classe funcional IV (no inclosos en la indicació autoritzada de macitentan) i altres subtipus d'HAP (HAP secundària a VIH, tòxics, etc.).

L'estudi SERAPHIN va permetre la inclusió de pacients que ja estaven rebent tractament (principalment sildenafil), de manera que proporciona dades d'eficàcia i seguretat en cas de pacients naïf com en teràpia combinada. La utilització de tractaments específics en combinació, tot i que compta amb una menor evidència, és una pràctica clínica habitual en pacients amb una resposta inadequada a un primer tractament.

UTILITAT PRÀCTICA DELS RESULTATS

No s'ha identificat cap estudi que proporcioni dades comparatives directes d'eficàcia i seguretat de macitentan enfront d'un comparador actiu (qualsevol dels altres principis actius actualment disponibles per al tractament específic de l'HAP, incloent-hi els ARE).

Les diferències en els dissenys i en poblacions incloses en els diferents estudis realitzats dificulten l'elaboració d'una comparació indirecta entre fàrmacs. Per tant, no es pot estimar el benefici relatiu a altres opcions terapèutiques en pacients amb HAP.

Macitentan és el primer tractament per a l'HAP que s'ha avaluat utilitzant variables de morbiditat i mortalitat com a variables principals, en línia amb les darreres recomanacions de l'EMA.¹³ Tanmateix, els components de la variable principal no ser van exactament els recomanats en guies de l'EMA per a la investigació clínica en pacients amb HAP i es va sol·licitar una anàlisi de sensibilitat posthoc utilitzant aquestes variables. Els resultats obtinguts van ser consistents amb els obtinguts en l'anàlisi principal de l'estudi SERAPHIN.⁹

Macitentan ha mostrat que augmenta de manera significativa el temps fins a l'ocurrència d'algun dels esdeveniments inclosos en la variable principal combinada. El benefici de macitentan en termes de reducció d'esdeveniments de la variable principal enfront de placebo va ser arrossegat per una reducció en el component de morbiditat. La majoria dels primers esdeveniments detectats van ser empitjorament de l'HAP.

En el cas de la reducció de la variable secundària de mort i hospitalitzacions, la reducció observada també va venir donada per una reducció de morbiditat; en aquest cas, per una reducció en la taxa d'hospitalització. Els resultats sobre variables relatives a la mortalitat no van ser prou sòlides perquè l'EMA acceptés incloure de manera explícita el benefici en termes de mortalitat com a part de la indicació autoritzada.

Les diferències observades a la 6MWD respecte als valors basals i ajustades per placebo van ser estadísticament significatives però menors que les observades en altres estudis realitzats amb antagonistes de l'endotelina (ambrisentan¹⁴ i bosentan^{15, 16}). Tot i això, cal recordar que no és possible fer comparacions indirectes entre tractaments i que, tot i que la

6MWD ha estat extensivament emprada en els estudis clínics realitzats en HAP i en pràctica clínica, la seva utilitat com a variable subrogada encara és controvertida.

Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **“Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension”, publicades per la Societat Europea de Cardiologia i la Societat Europea de Respiratori (2009):¹**

Es recomana iniciar tractament en pacients amb HAP en classe funcional II-III amb ambrisentan, bosentan, sildefanil (grau de recomanació 1A) o tadalafil (grau de recomanació 1B). En cas de pacients en grau III també es preveu l'administració d'epoprostenol, iloprost (grau de recomanació 1A) o treprostnil (grau de recomanació 1B). El tractament en combinació es reserva per a pacients que no responguin adequadament a la monoteràpia.

Atès que aquesta guia va ser elaborada amb anterioritat a l'autorització de macitentan, no l'inclou en les seves recomanacions.

- **“Expert consensus document on pulmonary hypertension”, publicat per l’American College of Cardiology (ACC) i per l’American Heart Association (AHA) el 2009:²**

Es recomana iniciar tractament oral amb un receptor de l'endotelina o un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 en pacients amb HAP considerats de baix risc a partir d'una valoració clínica. En cas que el tractament oral no fos apropiat, l'iloprost inhalat o el treprostnil subcutani podrien ser alternatives adequades. En pacients considerats d'alt risc es recomana tractament inicial amb una prostaciclina intravenosa. El tractament en combinació es reserva per a aquells pacients que no responen a la monoteràpia.

Atès que aquesta guia va ser elaborada amb anterioritat a l'autorització de macitentan, no l'inclou en les seves recomanacions.

- **Actualització de l'algorisme de tractament de l'HAP. 5è Simpòsium Mundial en Hipertensió Pulmonar. Niça, febrer de 2013:⁶**

L'algorisme proposa iniciar tractament amb un fàrmac oral en pacients en classe funcional II (incloent-hi macitentan). En pacients en classe funcional III es recomana iniciar tractament amb qualsevol dels principis actius disponibles (incloent-hi macitentan). Es recomana eproprostenol intravenós com a primera línia de tractament en pacients amb HAP en classe funcional IV. Per primer cop, en pacients greus (classe funcional II-III) es recull el tractament combinat d'inici com una alternativa (grau de recomanació IIb, nivell d'evidència C). El tractament en combinació també es pot considerar en cas de resposta clínica inadequada a una primera línia de tractament.

Avaluacions prèvies del fàrmac per organismes independents

S'ha identificat únicament un informe d'avaluació de macitentan realitzat per l'Scottish Medicines Consortium (SMC). D'acord amb aquest informe, s'accepta l'ús de macitentan de manera restringida en el context del sistema nacional de salut escocès (NHS Scotland). La

restricció fa referència al fet que l'inici del tractament amb macitentan només pot ser prescrit per especialistes de la unitat vascular pulmonar escocesa (Scottish Pulmonary Vascular Unit) o similars.

Adicionalment, en la seva recomanació l'SMC ha tingut en consideració l'existència d'un Patient Access Scheme (PAS) que millora el cost-efectivitat de macitentan. De fet, s'estableix que aquesta recomanació d'ús únicament tindrà vigència mentre es mantingui aquest PAS o bé en cas que el fàrmac sigui comercialitzat a un preu equivalent o inferior.

AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

A l'estudi pivot SERAPHIN, la taxa d'abandonaments deguts a efectes adversos va ser similar entre grups, amb un 12,4% d'abandonaments al grup de placebo enfront d'un 13,6% i un 10,7% d'abandonaments en els pacients que van rebre macitentan 3 mg i 10 mg, respectivament. El percentatge de pacients que va experimentar algun efecte advers va ser elevat però molt similar entre grups (96,4%, 96% i 94,6% per a placebo, macitentan 3 mg i macitentan 10 mg, respectivament). Tampoc es van observar diferències en l'aparició d'efectes adversos greus.^{9, 11}

Els efectes adversos que es van observar amb major freqüència en els pacients que van rebre macitentan respecte al grup placebo van ser nasofaringitis, cefalea i anèmia. Altres efectes rellevants van ser empitjorament de l'HAP, infecció del tracte respiratori superior, edema perifèric i insuficiència cardíaca dreta. En aquests casos, però, la incidència va ser similar o inferior a l'observada en el grup de placebo.^{9, 11}

De manera similar a altres ARE, macitentan pot alterar els nivells plasmàtics d'hemoglobina i d'enzims hepàtics de manera dosidepenent. Es va observar anèmia greu amb més freqüència en els pacients que van rebre macitentan (2,5% vs. 0,4% en els pacients tractats amb placebo). En canvi, la incidència d'elevacions de les aminotransferases (considerades com tres vegades per sobre dels valors normals) no va diferir entre els tres grups de tractament (placebo i macitentan 3 mg o 10 mg).^{9, 11}

A la taula 9 es presenta un resum de les reaccions adverses que es van notificar durant l'estudi SERAPHIN.

Taula 9. Resum de les reaccions adverses i reaccions adverses greus notificades en l'assaig SERAPHIN¹¹

	Placebo (n=249)	Macitentan 3 mg (n=250)	Macitentan 10 mg (n=242)
Pacients amb ≥ 1 EA – n (%)	240 (96,4)	240 (96,0)	229 (94,6)
Pacients amb ≥ 1 EA greu – n (%)	137 (55,0)	130 (52,0)	109 (45,0)
EA- nombre de pacients (%)			
Empitjorament HAP	87 (34,9)	75 (30,0)	53 (21,9)
Infecció del tracte respiratori superior	33 (13,3)	50 (20,0)	37 (15,3)
Edema perifèric	45 (18,1)	40 (16,0)	44 (18,2)
Nasofaringitis	26 (10,4)	37 (14,8)	34 (14,0)
IC dreta	56 (22,5)	37 (14,8)	32 (13,2)
Cefalea	22 (8,8)	33 (13,2)	33 (13,6)
Anèmia	8 (3,2)	22 (8,8)	32 (13,2)
Mareig	27 (10,8)	24 (9,6)	26 (10,7)
Bronquitis	14 (5,6)	20 (8,0)	28 (11,6)
Dispnea	22 (8,8)	26 (10,4)	18 (7,4)
Tos	30 (12,0)	20 (8,0)	21 (8,7)
Alteracions analítiques nombre de pacients (%)			
ALAT o ASAT ≥ 3 x LSN	11/244 (4,5)	9/247 (3,6)	8/236 (3,4)
ALAT o ASAT ≥ 3 x LSN i bilirrubina >2 x LSN	4/237 (1,7)	5/241 (2,1)	4/230 (1,7)
Hemoglobina ≤8g/dL	1/237 (0,4)	4/241 (1,7)	10/230 (4,3)

EA: efecte advers, HAP: hipertensió arterial pulmonar; IC: insuficiència cardíaca; LSN: límit superior de la normalitat.

Precaucions, contraindicacions i poblacions especials

Contraindicacions

- Hipersensibilitat al principi actiu o algun dels excipients (els comprimits contenen lactosa i lécitina de soja).
- Embaràs.
- Dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius fiables.
- Lactància.
- Pacients amb insuficiència hepàtica greu (amb o sense cirrosi).
- Pacients amb valors d'aminotransferases hepàtiques (aspartat aminotransferases [AST] i/o alanina aminotransferasa [ALT] >3x LSN).

Poblacions especials

- Població ≥75 anys: l'experiència d'ús en aquesta població és limitada.
- Població pediàtrica: no s'ha establert l'eficàcia i seguretat en aquesta població. El seu ús no està indicat en nens.

- Pacients amb insuficiència renal (IR): es recomana el control de la tensió arterial i l'hemoglobina per un major risc d'hipotensió arterial i anèmia. No hi ha experiència d'ús en pacients amb IR greu o en diàlisi.
- Pacients amb insuficiència hepàtica (IH): l'ús de macitentan està contraindicat en IH greu.

Interaccions

- Es recomana precaució quan el macitentan s'administri de manera concomitant amb inhibidors potents del CYP3A (p. ex.: itraconazole, ketoconazole, voriconazole, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir i saquinavir).
- Cal evitar la combinació de macitentan amb inductors potents del CYP3A4 (p. ex.: rifampicina, herba de Sant Joan, carbamazepina i fenitoïna)

ÀREA ECONÒMICA

Dades d'eficiència

No es disposen d'estudis de cost-efectivitat per al tractament amb macitentan en pacients amb HAP.

Cost del tractament a Catalunya (impacte pressupostari)

A Espanya, segons les dades publicades del registre REHAP, la prevalença d'HAP és de 16 casos per MAI (>14 anys). Així, hi hauria uns 638 casos d'HAP, dels quals 100 correspondrien a Catalunya.

Actualment es disposa d'un ampli arsenal terapèutic per al tractament de l'HAP. No obstant això, no hi ha estudis comparatius directes entre les diferents alternatives de tractament que permetin posicionar un tractament d'elecció.

Taula 10. Cost dels tractaments comercialitzats a Espanya per a l'HAP

PREUS NOTIFICATS	Macitentan Opsumit®	Sildenafil Revatio®	Tadalafil Adcirca®	Ambrisentan Volibris®	Bosentan Tacleer®	Iloprost Ventavis®	Epoprostenol	Riociguat Adempas®
Presentació	10 mg; 30 comprimits recoberts amb pel·lícula	20 mg; 90 comprimits	20 mg; 56 comprimits	5 mg i 10 mg; 30 comprimits	62,5 mg i 125 mg; 56 comprimits	10 mcg/mL solució per a inhalació per nebulitzador; 30 ampolles	Flolan® 0,5 mg; Epoprostenol EFG 0,5 mg; Dynovase® 0,5 mg i Veletri® 0,5 mg pols dissolvent per a solució per a perfusió; 1 vial	0,5 mg, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg, 2,5 mg; 42 comprimits
PVL envàs	2.450 €	491,69 €	520 €	2.067 €	2.229,75 €	469,11 €	60,57 €	1.260 €
PVL + 4% IVA*	2.548 €	511,36 €	540,8 €	2.149,68 €	2.318,94 €	487,8 €	62,9 €	1.310,4 €
PVL IVA - descompte RDL 8/2010**	2.446,1 €	490,9 €	500,24 €	2.063,7 €	2.226,18 €	468,36 €	N.A.	1.257,99 €
Preu unitari (IVA - descompte RDL)	81,5 €	5,45 €	8,93 €	68,8 €	39,8 €	15,6 €	63 €	29,95 €
Posologia	10 mg al dia	Dosi recomanada: 20 mg 3 cops al dia	Dosi recomanada: 40 mg al dia	Dosi recomanada: 5 mg al dia, en alguns casos (classe funcional III, HAP-TC 10 mg al dia)	Dosi inicial: 62,5 mg dos cops al dia; dosi recomanada: 125 mg dos cops al dia	Dosi inicial: 2,5 mcg al dia; dosi recomanada: 5 mcg de sis a nou cops al dia	2 - 40 ng/kg/min	Dosi màxima: 7,5 mg cada 24 hores
Cost tractament dia	81,54 €	16,36 €	17,86 €	68,79 €	79,51 €	62,45 €***	125,99 €****	89,86 €
Cost tractament complet anual (365 dies)	29.760,64 €	5.972,66 €	6.520,99 €	25.108,26 €	29.019,88 €	22.793,49 €	45.984,74 €	32.797,44 €
Cost incremental anual de macitentan envers -comparador	-	23.787,98 €	23.239,65 €	4.652,38 €	740,76 €	6.967,15 €	-16.224,1 €	-3.036,8 €

* Preu Venda Laboratori (PVL) + IVA consultat al Catàleg de Productes Farmacèutics del CatSalut, juny del 2015.

** Descomptes RDL: 4 % per adempas, revatio, volibris, opsumit, ventavis; 7,5% adcirca.

*** Per al càlcul del cost del tractament amb iloprost s'ha emprat una dosi de 8 inhalacions/dia (4 ampolles de 10 mcg).

**** Per al càlcul del cost del tractament amb epoprostenol s'ha emprat una posologia de 10 ng/kg/min i s'ha considerat un pacient de 70 kg. També s'ha considerat que el tractament s'han mantingut ininterromput i no s'han sumat els costos associats a la implantació, el manteniment i possibles complicacions del catèter venós central permanent.

¥ Signe positiu (+): macitentan té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): macitentan té un cost inferior al comparador.

BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30(20):2493-7.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. *Circulation*. 2009; 119(16):2250-94.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):D34-41.
4. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, López-Guarch CJ, Roman A, Morales P, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012; 40:596-603.
5. López-Meseguer M, Aguilar R, Bravo C, Monforte V, Dos L, Simeon CP, et al. Mortality-related risk factors in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. The importance of response to treatment. *OJRD*. 2012; 2(2):17-24.
6. Galiè N, Corris PA, Frost A, Girgis RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(25 Suppl):D60-72.
7. Andrés AM, Catalán A, Pons JMV. Tractament específic de la hipertensió arterial pulmonar en adults. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2014.
8. European Medicines Agency (EMA). Opsumit®. Ficha técnica o resumen de las características del producto [monografía a Internet]. London (United Kingdom): EMA. [consultat febrer 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf
9. European Medicines Agency (EMA). Opsumit. EPAR-Public Assessment Report [monografía a Internet] London (United Kingdom): EMA. [consultat febrer 2015]. Disponible a: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf
10. OPSUMIT (macitentan) Endothelin Receptor Antagonist. Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) by Actelion Pharmaceuticals Ltd; 2013. [consultat febrer 2015]. Disponible a: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/remis/Opsumit_2013-10-18_Full.pdf

11. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):809–18.
12. Supplement to Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(9):809–18.
13. European Medicines Agency (EMA). Committee for medicinal products for human use (CHMP). Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension [Internet]. London (United Kingdom): EMA; 22 October 2009. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. [consultat febrer 2015]. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf
14. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117(23):3010-9.
15. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358(9288):1119-23.
16. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346(12):896-903.
17. Scottish Medicines Consortium. Macitenta, 10 mg film-coated tablets (Opsumit®) [Internet]. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium: April 2014. [consultat febrer 2015]. Disponible a: www.scottishmedicines.org.uk



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu



Membre corporatiu