



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MACITENTANUM

INDICAȚIE: administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS

Data depunerii dosarului

17.10.2025

Numărul dosarului

73068

Actualizare protocol terapeutic - includere segment populațional nou reprezentat de de populația de pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MACITENTANUM

1.2. DC: Opsumit 10 mg comprimate filmate

1.3 Cod ATC: C02KX04

1.4 Data eliberării APP: 20 decembrie 2013

1.5. Deținătorul de APP: Janssen-Cilag International NV, Belgia

1.6. Tip DCI: DCI cunoscut

1.7. Forma farmaceutică, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	comprimat filmat
Concentrație	10 mg
Calea de administrare	orală
Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. albe din folie opacă PVC-PE-PVDC/Al x 30 compr. film.

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 1.159/15.12.2025:

Mărimea ambalajului	Cutie cu blist. albe din folie opacă PVC-PE-PVDC/Al x 30 compr. film.
Concentrație	10 mg
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	8.794,56
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	293,152

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP :

Indicația terapeutică :

Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP.

Doze

Adulți, copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală de cel puțin 40 kg

Doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi. Opsumit trebuie luat în fiecare zi la aproximativ aceeași oră.

Dacă pacientul omite o doză de Opsumit, trebuie să i se spună să o administreze cât mai curând posibil și apoi să ia doza următoare la ora programată în mod obișnuit. Pacientului trebuie să i se spună să nu administreze două doze în același timp, în cazul în care a fost omisă o doză.

Comprimatele filmate de 10 mg sunt recomandate doar în cazul copiilor și adolescenților cu greutate corporală de cel puțin 40 kg. În cazul copiilor și adolescenților care cântăresc mai puțin de 40 kg, sunt disponibile comprimate dispersabile cu o concentrație mai mică, de 2,5 mg. Vă rugăm să consultați Rezumatul caracteristicilor produsului Opsumit comprimate dispersabile.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu vârsta peste 65 ani.

Insuficiență hepatică

Pe baza datelor farmacocinetice (PK), nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă. Cu toate acestea, nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență hepatică moderată sau severă. Tratamentul cu Opsumit nu trebuie inițiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă, sau cu valori ale aminotransferazelor hepatice semnificativ crescute din punct de vedere clinic (de peste 3 ori limita superioară a valorilor normale ($> 3 \times \text{LSVN}$)).

Insuficiență renală

Pe baza datelor PK, nu este necesară o ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală. Nu există experiență clinică privind utilizarea de macitentan la pacienții cu HTAP care au insuficiență renală severă. Utilizarea Opsumit nu este recomandată la pacienții care efectuează ședințe de dializă.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite dozele și eficacitatea utilizării de macitentan la copiii cu vârsta sub 2 ani. Datele disponibile în prezent sunt prezentate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, dar nu se poate face nicio recomandare cu privire la doze.

Mod de administrare

Comprimatele filmate nu pot fi divizate și trebuie înghițite întregi, cu apă. Acestea pot fi administrate cu sau fără alimente.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: antihipertensive, antihipertensive pentru hipertensiune arterială pulmonară.

Endotelina (ET)-1 și receptorii săi (ET_A și ET_B) mediază o diversitate de efecte cum sunt vasoconstricție, fibroză, proliferare, hipertrofie și inflamație. În condiții patologice cum este HTAP, sistemul ET local este stimulat și implicat în procesele de hipertrofie vasculară și deteriorare a organelor.

Macitentan este un antagonist potent al receptorilor de endotelină, activ atât asupra receptorilor ET_A, cât și ET_B, activ prin administrare pe cale orală și de aproximativ 100 ori mai selectiv pentru ET_A comparativ cu ET_B in vitro. Macitentan prezintă o afinitate înaltă și un grad mare de ocupare 2a receptorilor ET în celulele musculare netede din peretele arterei pulmonare, la om. Aceasta previne activarea, mediată prin endotelină, a sistemelor celui de-al doilea mesager, care provoacă vasoconstricție și proliferarea celulelor musculare netede.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Johnson&Johnson Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DC Opsumit 10 mg comprimate filmate (DCI MACITENTANUM), pentru indicația terapeutică: „Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 1, respectiv „Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate”, respectiv adăugarea unei noi concentrații.

Conform Hotărârii de Guvern (H.G.) nr. 720/2008 pentru aprobarea Listei cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, actualizată, medicamentul cu **DCI MACITENTANUM** este inclus în Sublista C, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.3: Hipertensiunea pulmonară, la poziția 4, având adnotarea specifică „***”, corespunzătoare DCI-urilor al căror tratament se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății.

Protocolul terapeutic aferent tratamentului pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS, cu **DCI MACITENTANUM** aprobat conform OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, este prezentat mai jos:

Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 6, cod (C101I-HTP): HIPERTENSIUNEA ARTERIALĂ PULMONARĂ: SILDENAFILUM, BOSENTANUM, AMBRISENTANUM, MACITENTANUM, RIOCIGUAT

Hipertensiunea pulmonară la copil este o problemă importantă de sănătate publică și în România, iar subgrupul hipertensiunii pulmonare secundare bolilor cardiace congenitale este potențial curabil, până la un anumit moment dat în cursul evoluției, existând posibilitatea corecției chirurgicale a malformației cardiace și în consecință, de dispariție a hipertensiunii pulmonare. Cu toate acestea, dacă momentul operator a fost depășit deoarece pacientul a fost tardiv diagnosticat, hipertensiunea pulmonară poate chiar pune în pericol viața pacientului, fiind o afecțiune devastatoare.

Având în vedere aceste aspecte, este necesară terapia hipertensiunii pulmonare preoperator pentru a putea face posibilă corecția chirurgicală tardivă, dar și pe o durată de timp postoperator. E posibil ca tratamentul hipertensiunii pulmonare să fie necesar toată viața. Există grupul de pacienți cu malformații cardiace neoperabile, complicate cu hipertensiune pulmonară care nu se corectează la vasodilatatoare pulmonare, și care vor necesita tratament oral al hipertensiunii pulmonare pentru tot restul vieții.

Medicație vasodilatatoare pulmonară specifică avansată în terapia HTAP la copil:

- Inhibitori de fosfodiesterază 5 (PDE-5i): Sildenafil (IIa/B), Tadalafil (IIa/B)
- Antagoniști ai receptorilor endotelinei (ARE): Bosentan (IIa/C), Ambrisentan (IIa/C), Macitentan (IIb/C)
- Analogi de prostaciclina: Epoprostenol (I/B), Treprostinil sc/iv (IIb/C, IIa/C), Treprostinil inhal (IIb/C), Iloprost inhal (IIa/C)
- Riociguat, stimulator solubil al guanilat-ciclazei, (IIb/C)
- Medicație vasodilatatoare pulmonară - în studiu Selexipag (IIb/C)

Medicația utilizată pentru terapia țintă în hipertensiunea arterială pulmonară pediatrică existentă în prezent în cadrul Programului Național pentru HTP include: Sildenafil (PDE-5i) și Bosentan ARE), ambele aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente pentru uz pediatric.

Conform recomandărilor grupului de lucru pediatric elaborate la al 5-lea WSPH în 2013 și actualizate în 2018, algoritmul terapeutic cuprinde:

Recomandări pentru pacienții pediatrici cu HTAP aplicabil pentru HTAPI și HTAPE:

- TAV pozitiv: Blocanți canale Ca po (IIa/C)
- TAV negativ:
 - risc scăzut sau intermediar: PDE-5i sau ARE (oral), luarea în considerare a terapiei combinate (inițial sau secvențial); poate fi asociată cu agonști de prostaciclina po sau inhalator
 - risc înalt: Epoprostenol (iv) sau Treprostinil (iv/sc); luarea în considerare a terapiei combinate precoce (agonist de prostaciclina + PDE-5i oral + ARE oral). Atrioseptostomia (+/- implantarea unui device) - poate fi luată în considerare la pacienții clasa funcțională NYHA III și IV, cu sincope repetate și terapie medicală combinată ca "bridge to transplant" (IIbC) (contraindicații: PmAP > 20 mmHg, SaO₂ repaus < 90%, IC dreaptă severă, pacienții cu moarte iminentă (III C)). Șuntul Potts - anastomoză chirurgicală între artera pulmonară stângă și aorta descendentă "bridge to transplant" în cazurile selectate (IIb C)

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP la copiii cu BCC (HTAP-BCC, HTAP-BVPH)

- copiii cu HTAP-BCC și șunt stâng-drept semnificativ hemodinamic, insuficiență cardiacă congestivă (congestie pulmonară), falimentul creșterii și SaO₂ > 95% (extremitățile inferioare) pot beneficia de tratament chirurgical pentru corecția șuntului cardiovascular în perioada de sugar (crizele de HTP în perioada perioperatorie pot apărea);
- copiii cu BCC și defecte simple (DSV, CAP) care au depășit timingul chirurgical sau acei pacienți care nu îndeplinesc criteriile menționate anterior (insuficiență cardiacă congestivă/congestie pulmonară, falimentul creșterii, SaO₂ > 95% la extremitățile inferioare), în mod particular copiii cu șunt și cianoză, au indicație de cateterism cardiac înainte de orice decizie terapeutică
 - copiii cu RVPi < 6 UW/m² și RVP/RVS < 0.3 în absența factorilor de risc adiționali - eligibili pentru tratamentul chirurgical/intervențional
 - copiii cu RVPi ≥ 6 UW/m² și RVP/RVS ≥ 0.3 - trebuie efectuat TAV
 - copiii cu RVPi 6-8 UW/m² (zona gri)-evaluați individual în centre terțiare
 - abordarea terapeutică treat-to-close (treat-and-repair) = se indică terapie vasodilatatoare pulmonară specifică cu 1 - 2 agenți medicamentoși vasodilatatori pulmonari în doze maxime, urmată de închiderea parțială sau totală a defectului
 - o trebuie luată în considerare la pacienții selectați cu șunt pre sau post-tricuspidian (DSA, DSV, CAP) aflați în zona gri (RVPi 6 - 8 UW/m²), și, în mod particular, chiar și în cazul unor copii cu HTAP cu RVPi > 8 UW/m², cu scopul de a reduce RVPi < 8 UW/m²
 - o în evoluție, după inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare specifice, se reevaluează (în cazurile selectate) hemodinamica pulmonară prin repetarea cateterismului cardiac (în general după 6 luni de la inițierea terapiei vasodilatatoare pulmonare). În cazurile selectate, la care parametri hemodinamici invazivi se ameliorează (RVPi < 6 UW/m², RVP/RVS < 0.3) se indică închiderea defectului (parțială sau totală)
 - o după închiderea defectului (parțială sau totală) se recomandă continuarea tratamentului vasodilatator pulmonar; acești pacienți trebuie să fie evaluați pe termen lung în centre terțiare, și să fie reevaluați hemodinamic prin metode non-invazive și/sau invazive, pentru evaluarea evoluției HTP (RVP) după închiderea șuntului în vederea managementului terapeutic medicamentos
 - un defect cardio-vascular (DSA, DSV, CAP), în general nu trebuie corectat dacă RVPi > 8 UW/m² la grupa de vârstă pediatrică
 - pacienții cu sdr Eisenmenger sunt de regulă inoperabili indiferent de vârstă, exceptând transplantul cord-plămân (intervenție care nu se practică în România încă, este extrem de costisitoare și leagă practic pacientul de spital asigurând o supraviețuire în medie de 10 ani (conform datelor din literatură)). Terapia HTAP- specifică în monoterapie (PDE-5i sau ARE) sau terapia combinată (inițială sau secvențială) este sigură și benefică, având ca scop îmbunătățirea clasei funcționale. În cazul în care se optează pentru monoterapie: Bosentan (ARE) e terapia de primă linie.

Recomandări pentru evaluarea și managementul HTP asociate bolilor cardiace congenitale complexe cu fiziologie de ventricul unic

- copiii cu anastomoză cavo-pulmonară totală și BVP (GTPmediu > 6 mmHg)-terapia vasodilatatoare pulmonară țintă (PDE-5i, ARE) trebuie luată în considerare pentru ameliorarea simptomelor (creșterea capacității de efort)

Recomandări pentru hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului și hipertensiunea pulmonară asociată displaziei bronhopulmonare:

- Sildenafil po reprezintă terapia rezonabilă, în special în absența NO
- Sildenafil iv este o terapie rezonabilă, în special la pacienții critici
- Sildenafil iv este eficient în sevrajul NO, inclusiv la pacienții cu hipertensiune pulmonară persistentă a nou-născutului
- dozele mici de Sildenafil sunt rezonabile la copiii cu HTP asociată cu DBP (număr mic de studii)

... ..

III. MACITENTANUM

Indicații terapeutice

În monoterapie sau în asociere pentru tratamentul pacienților adulți cu hipertensiune arterială pulmonară aflați în clasa funcțională II sau III OMS.

Diagnostic

Pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară conform criteriilor stabilite de Societatea Europeană de Cardiologie în 2015 ceea ce presupune efectuarea unor investigații paraclinice obligatorii, necesare indicației terapeutice, reprezentate de:

1. radiografie toracică standard;
 2. EKG;
 3. ecografie cardiacă transtoracică;
 4. cateterism cardiac drept (recomandabil cu test vasodilatator - de preferat cu NO inhalator) cu măsurarea valorilor presionale (pulmonare - în special PAPm, capilară), debit și rezistențe vasculare pulmonare;
 5. explorare funcțională respiratorie (recomandabil cu determinarea factorului de transfer prin membrana alveolo-capilară - DLCO);
 6. tomografie computerizată torace cu substanță de contrast cu cupe fine pentru selecția pacienților cu HTP cronică postembolică și a posibilei indicații de trombendarterectomie;
 7. test de mers 6 minute;
 8. SaO₂ în repaus și la efort;
 9. Acolo unde există posibilitatea, se recomandă efectuarea de testare cardiopulmonară de efort și testare BNP/NTproBNP.
- Investigații necesare stabilirii etiologiei hipertensiunii pulmonare, cuprinzând probe imunologice, de evaluare a coagulabilității, serologii virale etc.

Criterii de includere:

- HTAP idiopatică/familială
- HTAP asociată cu colagenoze (sclerodermie, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, boală mixtă de țesut conjunctiv, sindrom Sjogren)
- HTAP asociată cu defecte cardiace cu șunt stânga-dreapta de tipul defect septal ventricular, defect septal atrial, canal arterial persistent, cât și formă severă de evoluție a acestora către sindrom Eisenmenger.

Criterii de exclude:

- Pacienții cu boli ale cordului stâng (cardiopatii stângi, valvulopatii stângi) care se însoțesc de hipertensiune venoasă pulmonară (Grup II Nice 2013)
- Pacienții cu boli pulmonare cronice severe, însoțite de insuficiență respiratorie cronică (Grup III Nice 2013)
- Contraindicații la Macitentanum
- Alergie sau intoleranță la Macitentanum

Tratament:

Doze: Tratamentul cu Macitentanum se inițiază în doze de 10 mg p.o. o dată pe zi.

Durata: Tratamentul se administrează pe termen nelimitat, pe toată durata vieții pacientului sau până la îndeplinirea condițiilor de oprire a tratamentului.

Monitorizarea tratamentului:

Este de dorit dozarea lunară a transaminazelor (TGO, TGP). În cazul absenței ameliorării sau a agravării clinice sub monoterapie cu Macitentanum, se poate face asociere cu Sildenafilum.

Oprirea tratamentului cu Macitentanum

- decizia pacientului de a întrerupe tratamentul cu Macitentanum, contrar indicației medicale;

- decizie medicală de întrerupere a tratamentului cu Macitentanum în cazul intoleranței la tratament sau complianței foarte scăzute

Nu este recomandată oprirea bruscă a tratamentului cu Macitentanum datorită unui posibil efect de rebound.

Contraindicații

- hipersensibilitate la Macitentanum;
- sarcină - datorită efectelor teratogene, astfel la femeile aflate la vârsta fertilă se recomandă folosirea unei metode de contracepție cu index Pearl < 1;
- alăptare;
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (cu sau fără ciroză);
- valori inițiale ale aminotransferazelor hepatice AST și/sau ALT > 3 x limita superioară a valorilor normale

Prescriptori

Prescrierea medicației, precum și dispensarizarea se efectuează de către medicii din unitățile sanitare care derulează Programul național de tratament pentru bolile rare - tratament specific pentru bolnavii cu hipertensiune arterială pulmonară.

... ..

Hipertensiunea arterială pulmonară - caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă o afecțiune amenințătoare de viață și cu evoluție cronic debilitantă, caracterizată prin creșterea progresivă a presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare, putând conduce la insuficiență cardiacă dreaptă și deces, în special la copii.

Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) este o afecțiune cronică și progresivă a arterelor pulmonare de calibru mic, caracterizată prin proliferare vasculară și remodelare structurală. Aceasta determină creșterea presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare, conducând în final la insuficiență ventriculară dreaptă și deces. Deși patogeniza HAP nu este pe deplin elucidată, se consideră că implică un dezechilibru al relațiilor fiziologice dintre vasodilatatori și vasoconstrictori, dintre factorii inhibitori ai creșterii și cei mitogenici, precum și dintre determinanții antitrombotici și protrombotici, dezechilibru ce apare probabil ca o consecință a disfuncției și/sau leziunii celulelor endoteliale pulmonare.

HAP este definită prin cateterism cardiac drept, care evidențiază o hipertensiune pulmonară precapilară (presiunea arterială pulmonară medie > 25 mmHg în repaus sau > 30 mmHg la efort, asociată cu o presiune capilară pulmonară < 15 mmHg). Boala prezintă o predominanță feminină (raport femei:bărbați de 1,7:1), pacienții fiind diagnosticați cel mai frecvent în deceniile al treilea și al patrulea de viață, deși intervalul de vârstă afectat variază de la copilărie până la peste 60 de ani.

Hipertensiunea pulmonară la copil împărtășește numeroase caracteristici cu forma manifestată la adult; totuși, există diferențe importante, care privesc epidemiologia, etiologia, substratul genetic, precum și abordările diagnostice și terapeutice dependente de vârstă, dar și monitorizarea bolii.

Istoric, definiția hipertensiunii pulmonare la copii a fost similară celei utilizate la adulți, respectiv o presiune arterială pulmonară medie (mPAP) ≥ 25 mmHg. Definiția hipertensiunii pulmonare a fost recent revizuită, fiind stabilită la mPAP > 20 mmHg atât pentru adulți, cât și pentru copii. Impactul unei valori mPAP de 21–24 mmHg

asupra evoluției clinice la copii rămâne necunoscut. Criteriul privind indexul rezistenței vasculare pulmonare (PVRI) $\geq 3 \text{ WU} \cdot \text{m}^2$ în definirea hipertensiunii arteriale pulmonare la copil rămâne neschimbat.

Cele mai frecvente forme de hipertensiune arterială pulmonară pediatrică sunt hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică (IPAH), forma ereditară (HPAH) și hipertensiunea arterială pulmonară asociată (aPAH).

Deși prezentarea clinică a pPAH poate varia în funcție de etiologie, cele mai frecvente simptome sunt dispneea, fatigabilitatea, durerea toracică, amețelile, sincopile, cianoza, palpitațiile și iritabilitatea. Sincopa este mai frecventă la copii.

Evoluția clinică a PAH poate fi caracterizată prin deteriorare progresivă și episoade ocazionale de decompensare acută. Progresia bolii poate conduce la insuficiență cardiacă dreaptă, edeme, hemoptizie, accidente cerebrovasculare prin embolii paradoxale și aritmii cardiace. Sistemul de clasificare funcțională OMS a fost implementat pentru evaluarea pacienților cu PAH, în vederea definirii severității simptomelor și a impactului bolii asupra activităților cotidiene.

Prognosticul variază între diferitele subgrupuri de PAH, în funcție de etiologia subiacentă.

Epidemiologie

Incidența anuală a hipertensiunii pulmonare idiopatice a fost estimată la aproximativ 1–2 cazuri la un milion de persoane pe an, valoare care se încadrează în criteriile stabilite pentru prevalența bolilor rare (orfane).

Înainte de disponibilitatea terapiilor specifice bolii (terapii țintite), speranța mediană de viață de la momentul diagnosticului la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară idiopatică (HAPI) era de aproximativ 2,8 ani, până la mijlocul anilor 1980. Hipertensiunea arterială pulmonară este o boală rară, progresivă și amenințătoare de viață, asociată cu un prognostic nefavorabil.

Datele epidemiologice actuale privind hipertensiunea pulmonară pediatrică provin în principal din cohorte de tip registru; în consecință, acestea sunt influențate de designul studiului, aspectele logistice și practicile clinice care stau la baza selecției pacienților incluși în aceste registre. Nu există estimări precise ale prevalenței și incidenței PAH la copii.

Rata anuală de incidență raportată pentru hipertensiunea pulmonară pediatrică este de 64/milion de copii. Distribuția diferitelor etiologii ale PH în copilărie diferă de cea din populația adultă. Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă cel mai frecvent tip de PH la copii, marea majoritate (82%) a cazurilor fiind sugari cu PAH tranzitorie (de exemplu, PPHN sau defecte de șunt cardiac reparabile). Dintre copiii rămași cu PAH, cei mai mulți prezintă fie IPAH, fie HPAH, fie PAH ireversibil asociat cardiopatiilor congenitale (CHD). Incidențele raportate ale IPAH/HPAH și ale PAH asociate CHD (non-tranzitorie) sunt de 0,7, respectiv 2,2/milion de copii, iar prevalențele sunt de 4,4, respectiv 15,6/milion de copii.

O altă proporție semnificativă (34–49%) dintre copiii cu PH non-tranzitorie este reprezentată de nou-născuți și sugari cu PH asociată bolilor respiratorii, în special boli pulmonare de dezvoltare, incluzând displazia bronhopulmonară (BPD), hernia diafragmatică congenitală (CDH) și anomaliile vasculare pulmonare congenitale.

Deși tratamentele aprobate pentru PAH la adulți au demonstrat efecte favorabile și la copii, opțiunile terapeutice rămân nesatisfăcătoare. Supraviețuirea fără evenimente adverse (incluzând deces, transplant pulmonar, septostomie atrială sau paliativ prin șunt Potts) la 1, 3 și 5 ani de la diagnostic a fost de 83,9%, 75,2% și respectiv 71,8%.

Mortalitatea precoce rămâne în mod particular ridicată și necesită îmbunătățiri suplimentare.

Management și tratament

Abordările farmacologice sunt împărțite în cele considerate tratament de susținere sau de fond (vizând ameliorarea vasoconstricției, dispneei și complicațiilor tromboembolice) și cele care vizează patofiziologia subiacentă. Terapia aprobată în prezent pentru tratamentul PAH la adulți include prostaciclina și analogii săi (epoprostenol, treprostinil, iloprost și beraprost), antagoniști ai receptorilor pentru endotelina (ERAs; bosentan, macitentan și ambrisentan), inhibitori PDE5 (sildenafil și tadalafil), stimulatori ai guanilat ciclazei solubile (riociguat) și agoniști selectivi ai receptorilor pentru prostaciclina (selexipag).

Obiectivul final al tratamentului la copii ar trebui să fie îmbunătățirea supraviețuirii și facilitarea desfășurării normale a activităților specifice copilăriei, fără restricții. Managementul pediatric rămâne provocator, deoarece tratamentele au depins mult timp de studiile bazate pe dovezi la adulți și de experiența clinică a specialiștilor în pediatrie. În absența studiilor clinice randomizate la pacienții pediatrici cu PAH, algoritmi terapeutici recomandați sunt extrapolați din cei utilizați la adulți și completați cu date provenite din studii observaționale la copii cu PAH.

La momentul proiectării studiului TOMORROW, nu exista nicio terapie specifică pentru PAH aprobată la nivel global pentru utilizare la copii. Până în prezent, doar 5 dintre cele 10 medicamente aprobate pentru tratamentul PAH la adulți au fost, de asemenea, aprobate pentru utilizare pediatrică în UE.

Deși ratele de supraviețuire s-au îmbunătățit ușor comparativ cu cohortele istorice, prognosticul în PAH pediatrică sub managementul actual rămâne slab.

2. CRITERII PENTRU ADĂUGAREA UNUI DCI COMPENSAT

Conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 861/2014 actualizat, **adăugarea** este definită ca *includerea în cadrul aceleiași indicații a unei alte concentrații, a altei forme farmaceutice, a unui segment populațional nou, modificarea liniei de tratament, includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.*

Criteriile pentru adăugarea unui DCI compensat sunt redactate în Tabelul nr. 1 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

Tabelul nr. 1 - Criteriile pentru adăugarea unei DCI compensate

Nr. crt.	Criterii	Detalii
1.	Crearea adresabilității pentru pacienți	Se va arăta cum se va rezolva prin adăugare lipsa accesului la tratament, complianța la tratament a unor categorii de pacienți, segmente populaționale sau stadii de boală.
2.	Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie	Este necesară pentru a demonstra utilizarea produsului pe scară largă în cel puțin trei state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie și menținerea unei abordări unitare.
3.	Analiza de impact financiar	Se va calcula conform metodologiei din anexa nr. 2 la ordin.

Notă:

1. „Pentru situațiile de adăugare pentru o altă concentrație sau o altă formă farmaceutică aferentă medicamentului deja evaluat, care se utilizează în cadrul aceleiași indicații cu concentrația sau forma farmaceutică deja evaluată, raportul pozitiv de evaluare se emite doar pentru situațiile în care prin această adăugare impactul este negativ sau neutru. În acest caz, comparatorul este medicamentul cu concentrația sau forma farmaceutică corespunzătoare DCI deja compensate inclusă în Listă în baza evaluării tehnologiilor medicale.”

2. „În vederea emiterii deciziei de **adăugare** în Listă de către ANMDMR, pentru **un segment sau grup populațional nou**/pentru modificarea liniei de tratament/includerea unei noi linii de tratament pentru medicamentul cu o DCI compensată, **trebuie îndeplinite cumulativ criteriile prevăzute la nr. crt. 1 și 2 din tabelul nr. 1**, iar pentru situația descrisă la pct. 1, doar criteriul prevăzut la nr. crt. 3 din tabelul nr. 1.”

În concluzie, în cazul medicamentului cu **DCI MACITENTANUM**, adăugarea unui grup populațional nou presupune îndeplinirea primelor 2 criterii din tabelul nr. 1, respectiv **crearea adresabilității pentru pacienți și dovada compensării în țările UE și Marea Britanie**.

Precizăm că în prezent medicamentul cu **DCI MACITENTANUM** este rambursat în regim de compensare 100% pentru indicația terapeutică: „Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienți adulți aflați în clasa funcțională OMS II sau III”, pentru concentrația de 10 mg și forma farmaceutică de comprimat filmat.

Medicamentul cu DCI MACITENTANUM și cu DC Opsumit 10 mg comprimate filmate a fost evaluat de către SETS pentru indicația terapeutică „Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienți adulți aflați în clasa funcțională OMS II sau III”, cu decizie de **includere necondiționată** (Decizie nr. 683/17.09.2015) în Listă.

1. Crearea adresabilității pentru pacienți

Hipertensiunea arterială pulmonară (HAP) este o boală cronică și progresivă a arterelor pulmonare de mic calibru, caracterizată prin proliferare vasculară și remodelare structurală. Aceasta determină creșterea presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare, evoluând în final către insuficiență ventriculară dreaptă și deces.

Deși patogeneza HAP nu este pe deplin elucidată, se consideră că implică un dezechilibru al relațiilor fiziologice dintre vasodilatatori și vasoconstrictori, inhibitori ai creșterii și factori mitogeni, precum și dintre mecanismele antitrombotice și protrombotice, dezechilibru care este probabil consecința disfuncției și/sau lezării celulelor endoteliale pulmonare.

Intervențiile farmacologice pot fi clasificate în **terapii de suport sau de bază**, orientate spre reducerea **vasoconstricției**, ameliorarea **dispneei** și prevenirea **complicațiilor tromboembolice**, respectiv **terapii care acționează direct asupra mecanismelor patofiziologice ale bolii**. În prezent, opțiunile terapeutice aprobate pentru tratamentul HAP la adulți includ **prostaciclina și derivații săi** (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost), **antagoniștii receptorilor endotelinei** (bosentan, macitentan, ambrisentan), **inhibitorii fosfodiesterazei de tip 5** (sildenafil, tadalafil), **stimulatorii guanilat ciclazei solubile** (riociguat) și **agoniștii selectivi ai receptorilor pentru prostaciclina** (selexipag).

În populația pediatrică, scopul principal al tratamentului este **creșterea supraviețuirii și permiterea unei vieți cotidiene cât mai apropiate de normal**, fără limitări semnificative ale activităților specifice vârstei. Totuși, managementul HAP la copii rămâne dificil, întrucât strategiile terapeutice s-au bazat, pentru o perioadă îndelungată, pe **extrapolarea dovezilor obținute la adulți**, precum și pe **expertiza clinică a specialiștilor pediatri**. În lipsa studiilor clinice randomizate dedicate pacienților pediatrici cu HAP, **algoritmii de tratament recomandați** sunt adaptați din practica utilizată la adulți și susținuți de **date provenite din studii observaționale** efectuate la copii.

La momentul conceperii studiului **TOMORROW**, **nu era disponibilă nicio terapie specifică pentru HAP aprobată la nivel global pentru utilizarea pediatrică**. În prezent, **doar jumătate dintre medicamentele aprobate pentru tratamentul HAP la adulți** (5 din 10) au primit autorizație și pentru utilizare la copii în Uniunea Europeană.

În pofida unei **ușoare îmbunătățiri a supraviețuirii** comparativ cu seriile istorice, **prognosticul HAP pediatric** sub tratamentele actuale rămâne **nefavorabil**.

Studiul AC-055-302 (SERAPHIN; Modulul 5.3.5.1) – Study with Endothelin Receptor Antagonist in Pulmonary Arterial Hypertension to Improve Clinical Outcome – a fost un **studiu multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, bazat pe evenimente, de fază III**, conceput pentru evaluarea **efectelor macitentanului asupra morbidității și mortalității** la pacienți adulți cu **hipertensiune arterială pulmonară simptomatică**.

Dovezile clinice privind **eficacitatea și siguranța macitentanului** în tratamentul pacienților cu HAP se bazează pe rezultatele studiului **AC-055-302/SERAPHIN**, un **studiu pivotal**, controlat cu placebo, desfășurat la nivel global. Studiul a inclus **742 de pacienți** cu HAP simptomatică, care au fost randomizați într-un raport **1:1:1** pentru a primi **macitentan 3 mg o dată pe zi, macitentan 10 mg o dată pe zi sau placebo administrat o dată pe zi**.

Cerere de extindere pentru introducerea unei **noi forme farmaceutice**, asociată cu **noi concentrații** (comprimate dispersabile de **2,5 mg**), corelată cu o **extindere a indicație**, pentru a include, în **monoterapie sau în asociere**, tratamentul **pe termen lung al hipertensiunii arteriale pulmonare (HAP)** la **pacienți pediatrici** cu vârstă cuprinsă între **1 lună și mai puțin de 18 ani**, încadrați în **clasa funcțională OMS (FC) I–III**, pentru medicamentul **OPSUMIT**, are la bază **rezultatele interimare** ale studiului **AC-055-312 (TOMORROW)**.

Acesta este un **studiu multicentric, deschis, randomizat**, cu o **perioadă de extensie cu un singur braț**, conceput pentru evaluarea **farmacocineticii, siguranței și eficacității** macitentanului comparativ cu **standardul de îngrijire**, la copii diagnosticați cu **hipertensiune arterială pulmonară**.

În continuare, vor fi prezentate și analizate **studiile clinice care au stat la baza dovezilor de eficacitate și siguranță** pentru macitentan în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare. Accentul va fi pus pe **studiul pivotal AC-055-302/SERAPHIN**, desfășurat în populația adultă, precum și pe **studiul AC-055-312 (TOMORROW)**, care furnizează date relevante pentru utilizarea în **populația pediatrică**. Aceste studii constituie fundamentul științific al indicațiilor terapeutice evaluate.

Eficacitatea la pacienții cu hipertensiune arterială pulmonară

Un studiu multicentric, dublu-orb, controlat față de placebo, pe grupuri paralele de studiu, axat pe evenimente, de fază 3, pentru determinarea rezultatelor (AC-055-302/SERAPHIN) a fost efectuat la 742 pacienți cu HTAP simptomatică, care au fost randomizați în trei grupe de tratament (placebo [N = 250], 3 mg [N = 250] sau 10 mg [N = 242] de macitentan o dată pe zi), pentru a evalua efectul de lungă durată asupra morbidității și mortalității.

La momentul inițial, majoritatea pacienților înrolați (64%) erau tratați cu o doză stabilă dintr-un tratament specific pentru HTAP, adică inhibitori de fosfodiesterază pe cale orală (61%) și/sau prostanoizi pe cale inhalatorie/orală (6%).

Criteriul primar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de morbiditate sau mortalitate, până la finalul tratamentului dublu-orb, definit ca deces, septostomie atrială, transplant pulmonar, inițierea tratamentului intravenos (i.v.) sau subcutanat (s.c.) cu prostanoizi sau alt mod de agravare a HTAP. Alt mod de agravare a HTAP a fost definit ca prezența tuturor următoarelor trei componente: o scădere stabilă a distanței la testul de mers de 6 minute (6MWD) sau de cel puțin 15% față de momentul inițial, o agravare a simptomelor HTAP (agravarea clasei funcționale OMS sau a insuficienței cardiace drepte) și necesitatea unui tratament nou pentru HTAP. Toate evenimentele au fost confirmate de o comisie de control independentă, care a lucrat în regim orb față de alocarea tratamentului.

Toți pacienții au fost urmăriți până la sfârșitul studiului (EOS) din punct de vedere al semnelor vitale. EOS a fost declarat momentul în care a fost atins numărul predefinit de evenimente aparținând criteriului primar final de evaluare. În perioada dintre sfârșitul tratamentului (EOT) și EOS, pacienții au putut primi macitentan 10 mg în regim deschis sau un tratament pentru HTAP alternativ. Mediana duratei globale a tratamentului dublu-orb a fost de 115 săptămâni (cel mult 188 săptămâni în cazul macitentan).

Vârsta medie pentru întregul lot de pacienți a fost de 46 ani (între 12 și 85 ani, incluzând 20 pacienți sub 18 ani, 706 pacienți între 18 și 74 ani și 16 pacienți cu vârsta de 75 ani sau mai mare), majoritatea subiecților fiind de rasă caucaziană (55%) și de sex feminin (77%). Aproximativ 52%, 46% și 2% dintre pacienți au fost în clasa funcțională OMS II, III și, respectiv, IV.

HTAP idiopatică sau congenitală a reprezentat cea mai frecventă etiologie la populația inclusă în studiu (57%), urmată de HTAP datorată tulburărilor de țesutului conjunctiv (31%), HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată (8%) și HTAP asociată cu alte etiologii (medicamente și toxine [3%] și HIV [1%]).

Rezultatele evaluării

Tratamentul cu macitentan 10 mg a determinat o reducere cu 45% a riscului (raport de risc [RR] 0,55; 97,5% ÎI: 0,39 până la 0,76; logrank $p < 0,0001$) pentru criteriul compozit final de evaluare a morbidității până la EOT, comparativ cu placebo [Figura 1 și Tabelul 2]. Efectul tratamentului s-a instalat precoce și a fost stabil.

Eficacitatea macitentan 10 mg în ceea ce privește criteriului primar final de evaluare a fost constantă pentru toate subgrupele de vârstă, sex, origine etnică, regiune geografică, etiologie, pentru monoterapie ca și pentru combinația cu un alt tratament pentru HTAP, precum și pentru toate clasele funcționale OMS (I/II și III/IV).

Tabelul 2: Rezumatul evenimentelor din categoria rezultatelor urmărite

Criterii finale de evaluare și statistici	Pacienți cu evenimente		Compararea tratamentelor: Macitentan 10 mg comparativ cu Placebo			
	Placebo (N = 250)	Macitentan 10 mg (N = 242)	Reducere a riscului absolut	Reducere a Riscului relativ (97,5% ÎI)	RR ^a (97,5% ÎI)	Valoarea p logrank
Eveniment de morbiditate-mortalitate^b	53%	37%	16%	45% (24%; 61%)	0,55 (0,39; 0,76)	< 0,0001
Deces^c n (%)	19 (7,6%)	14 (5,8%)	2%	36% (-42%; 71%)	0,64 (0,29; 1,42)	0,20
Agravarea HTAP n (%)	93 (37,2%)	59 (24,4%)	13%	49% (27%; 65%)	0,51 (0,35; 0,73)	< 0,0001
i.v./s.c. Inițiere prostanoid n (%)	6 (2,4%)	1 (0,4%)	2%			

a = bazat pe modelul Cox al riscului proporțional

b = % de pacienți cu un eveniment la 36 luni = $100 \times (1 - \text{estimarea KM})$

c = decesul de orice cauză până la EOT, indiferent de agravarea anterioară

Numărul deceselor de orice cauză până la EOS cu macitentan 10 mg a fost de 35 versus 44 cu placebo (RR 0,77; 97,5% ÎI: 0,46 până la 1,28).

Riscul de deces din cauza HTAP sau spitalizare pentru HTAP până la EOT a fost redus cu 50% (RR 0,50; 97,5% ÎI: 0,34 până la 0,75; logrank $p < 0,0001$) la pacienții care au primit macitentan 10 mg (50 evenimente) comparativ cu placebo (84 evenimente). La 36 luni, 44,6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo și 29,4% dintre pacienții la care s-a administrat macitentan 10 mg (reducerea absolută a riscului = 15,2%) au fost spitalizați pentru HTAP sau au decedat dintr-o cauză legată de HTAP.

Criterii finale de evaluare în categoria simptomelor

Capacitatea de efort fizic a fost evaluată ca criteriu secundar final de evaluare. Tratamentul cu macitentan 10 mg a condus, în luna a 6-a, la o creștere medie, corectată față de placebo, a 6MWD de 22 metri (97,5% ÎI: 3 până la 41; $p = 0,0078$). Evaluarea 6MWD pe clase funcționale a dus la o creștere medie, corectată față de placebo, de la momentul inițial la luna a 6-a, de 37 metri (97,5% ÎI: 5 până la 69) la pacienții din clasa funcțională III/IV și de 12 metri (97,5% ÎI: -8 până la 33) la pacienții din clasa funcțională I/II. Creșterea 6MWD obținută cu macitentan a fost menținută pe toată durata studiului.

Tratamentul cu macitentan 10 mg la luna a 6-a a condus la obținerea unei probabilități cu 74% mai mari de îmbunătățire a clasei funcționale OMS, prin comparație cu placebo (raport de risc 1,74; 97,5% ÎI: 1,10 până la 2,74; $p = 0,0063$).

Macitentan 10 mg a îmbunătățit calitatea vieții conform evaluării efectuate cu chestionarul SF-36.

Criterii finale de evaluare hemodinamice

Parametrii hemodinamici au fost evaluați la un subset de pacienți (placebo [N = 67], macitentan 10 mg [N = 57]) după 6 luni de tratament. Pacienții tratați cu macitentan 10 mg au obținut o reducere mediană de 36,5% (97,5% ÎI: 21,7 până la 49,2%) a rezistenței vasculare pulmonare și o creștere de 0,58 l/min/m² (97,5% ÎI: 0,28 până la 0,93 l/min/m²) a indicelui cardiac, comparativ cu placebo.

Date pe termen lung în HTAP

În cadrul monitorizării pe termen lung a unui număr de 242 de pacienți cărora li s-a administrat macitentan 10 mg în etapa dublu orb (DO) a studiului SERAPHIN, dintre care 182 au continuat cu macitentan în cadrul studiului de prelungire în regim deschis (RD) (RD SERAPHIN) (grup DO/RD), estimările Kaplan-Meier de supraviețuire la 1, 2, 5, 7 și 9 ani au fost de 95%, 89%, 73%, 63% și respectiv 53%. Durata mediană de monitorizare a fost de 5,9 ani.

Copii și adolescenți

Eficacitatea la copii și adolescenți are la bază, în principal, un exercițiu de extrapolare care constă în corelarea expunerii cu intervalul de doze eficiente la adulți, având în vedere similitudinea bolii la copii și adulți, precum și datele de susținere privind eficacitatea și siguranța din studiul clinic de fază 3 TOMORROW descris mai jos.

Un studiu clinic de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, cu o perioadă de extensie în regim deschis cu un singur braț (TOMORROW) a fost efectuat pentru a evalua farmacocinetica, eficacitatea și siguranța administrării de macitentan la copii și adolescenți cu HTAP simptomatică.

Criteriul primar final de evaluare a fost caracterizarea farmacocineticii.

Principalul criteriu compozit secundar final de evaluare a fost timpul până la prima apariție a unui eveniment de progresie a bolii confirmat de Comisia pentru evenimente clinice (CEC), care a avut loc între randomizare și vizita de la sfârșitul perioadei de bază (EOCP), definit ca deces (de orice cauză), septostomie atrială sau anastomoză Potts, înscriere pe lista de transplant pulmonar, spitalizare din cauza agravării HTAP sau agravării clinice a HTAP. Agravarea clinică a HTAP a fost definită ca: necesitatea sau inițierea unui nou tratament specific pentru HTAP sau a tratamentului intravenos cu diuretice sau administrarea continuă a oxigenului și cel puțin una dintre următoarele: agravarea clasei funcționale OMS sau apariția de novo sau agravarea sincopei sau apariția de novo sau agravarea a cel puțin 2 simptome ale HTAP sau apariția de novo sau agravarea semnelor de insuficiență cardiacă dreaptă care nu răspund la administrarea de diuretice orale.

Alte criterii secundare finale de evaluare au inclus timpul până la prima spitalizare pentru HTAP confirmată de CEC, timpul până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC, ambele tipuri de evenimente survenite între randomizare și EOCP, timpul până la decesul de orice cauză între randomizare și EOCP, modificarea clasei funcționale OMS și datele privind nivelul fragmentului Nterminal al pro-peptidului natriuretic cerebral (NT-proBNP).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Un număr total de 148 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și < 18 ani au fost randomizați în raport 1:1 pentru a primi fie macitentan, fie tratament standard (SoC). SoC a inclus tratament nespecific pentru HTAP și/sau tratament cu până la 2 medicamente specifice pentru HTAP (inclusiv un alt ERA) și a exclus tratamentul cu macitentan și prostanoizi i.v./s.c. Vârsta medie a fost de 9,8 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani), cu 35 (23,6%) de pacienți cu vârsta ≥ 2 și < 6 ani, 61 (41,2%) cu vârsta ≥ 6 și < 12 ani și 52 (35,1%) cu vârsta ≥ 12 și < 18 ani. Majoritatea pacienților au fost de rasă caucaziană (51,4%) și de sex feminin (59,5%). Pacienții au fost fie în clasa funcțională I OMS (25,0%), fie în clasa funcțională II OMS (56,1%), fie în clasa funcțională III OMS (18,9%).

HTAP idiopatică a fost cea mai frecventă etiologie în cadrul populației studiate (48,0%), urmată de HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală corectată chirurgical (28,4%), HTAP cu boală cardiacă congenitală concomitentă (17,6%), HTAP ereditară (4,1%) și HTAP asociată cu tulburări ale țesutului conjunctiv (2,0%).

Boala cardiacă congenitală concomitentă a inclus, de regulă, doar defecte concomitente de mici dimensiuni, cum ar fi șuntul pre-tricuspidian, șuntul post-tricuspidian, defectul septal atrial, defectul septal ventricular, persistența de canal arterial, niciunul dintre acestea nefiind considerat cauza HTAP de orice grad.

Durata medie a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 183,4 săptămâni în brațul cu macitentan și de 130,6 săptămâni în brațul cu SoC.

Au fost observate mai puține evenimente legate de principalul criteriu secundar final de evaluare privind progresia bolii confirmată de CEC în brațul cu macitentan (21 evenimente/73 pacienți, 29%) în comparație cu brațul cu SoC (24 evenimente/75 pacienți, 32%), o reducere a riscului absolut de 3%. Raportul de risc a fost de 0,828 (ÎI 95% 0,460; 1,492; valoare p stratificată pe 2 fețe = 0,567).

Tendința numerică spre beneficiu a fost determinată în principal de agravarea clinică a HTAP.

Alte analize secundare privind eficacitatea

Același număr de evenimente privind prima spitalizare pentru HTAP confirmată a fost observat în ambele grupuri (macitentan 11 vs. SoC 11; RR ajustat = 0,912, ÎI 95% = [0,393; 2,118]). În ceea ce privește intervalul de timp până la decesul din cauza HTAP confirmat de CEC și decesul de orice cauză, s-a observat un număr total de 7 decese (dintre care 6 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu macitentan în comparație cu 6 decese (dintre care 4 din cauza HTAP confirmate de CEC) în grupul cu SoC.

A existat un procent numeric mai ridicat de pacienți aflați în clasa funcțională I sau II OMS în brațul cu macitentan în comparație cu brațul cu SoC raportat în Săptămâna 12 (88,7% în brațul cu macitentan în comparație cu 81,7% în brațul cu SoC) și în Săptămâna 24 (90,0% în brațul cu macitentan în comparație cu 82,5% în brațul cu SoC).

Tratamentul cu macitentan a avut tendința de a reduce nivelul inițial al NT-proBNP (pmol/l) în Săptămâna 12 în comparație cu brațul cu SoC (medie geometrică: 0,72; ÎI 95%: între 0,49 și 1,05), dar rezultatele nu au fost semnificative din punct de vedere statistic (valoare p pe 2 fețe fiind 0,086).

Tendința nesemnificativă clinic a fost mai puțin evidentă în Săptămâna 24 (medie geometrică: 0,97; ÎI 95%: între 0,66 și 1,43; valoare p pe 2 fețe fiind 0,884).

Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu vârstă între ≥ 2 ani și sub 18 ani au fost similare cu cele înregistrate la pacienții adulți.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Un număr suplimentar de 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi macitentan fără randomizare, 9 pacienți din brațul în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din studiul PAH3001. PAH3001 a fost un studiu de fază 3 multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, cu copii și adolescenți japonezi (cu vârsta între ≥ 3 luni și < 15 ani) cu HTAP, efectuat pentru a evalua farmacocinetica și eficacitatea administrării de macitentan.

La momentul inițial, 6 pacienți din studiul TOMORROW primeau tratament cu inhibitor de PDE5. La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților a variat între 1,2 ani-1,9 ani. Pacienții erau fie în clasa funcțională II OMS (4), fie în clasa funcțională I OMS (5). HTAP asociată unei boli cardiace congenitale a fost cea mai frecventă etiologie (5 pacienți), urmată de HTAP idiopatică (4 pacienți). Doza zilnică administrată inițial a fost de 2,5 mg macitentan până când pacienții au împlinit vârsta de 2 ani.

După o perioadă mediană de urmărire de 37,3 săptămâni, niciunul dintre pacienți nu a prezentat evenimente de progresie a bolii confirmate de CEC, spitalizări pentru HTAP confirmate de CEC, decese din cauza HTAP confirmate de CEC sau evenimente de deces de orice cauză. Nivelul NTproBNP a scăzut cu 42,9% (n=6) în Săptămâna 12, cu 53,2% (n=5) în Săptămâna 24 și cu 26,1% (n=6) în Săptămâna 36.

La momentul inițial, 1 pacient japonez din studiul PAH3001 primea tratament cu inhibitor de PDE5. Ambii pacienți japonezi erau de sex masculin și vârsta lor la momentul înrolării a fost de 21 și, respectiv, 22 de luni. Ambii pacienți erau în clasa funcțională I Panama și, respectiv, clasa funcțională II Panama, iar etiologia principală a fost HTAP survenită după corecția chirurgicală. În Săptămâna 24, s-a observat o reducere a nivelurilor inițiale ale NT-proBNP de -3,894 pmol/l și, respectiv, -16,402 pmol/l.

Corelarea expunerii cu pacienți adulți nu a fost stabilită în această grupă de vârstă.

Profilul de siguranță

Cele mai frecvent raportate reacții adverse în studiul clinic SERAPHIN au fost rinofaringita (14,0%), cefaleea (13,6%) și anemia (13,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța utilizării macitentan a fost evaluată în cadrul unui studiu de lungă durată, controlat cu placebo, la 742 pacienți adulți și adolescenți cu HTAP simptomatică (studiul SERAPHIN). Durata medie de tratament a fost de 103,9 săptămâni în grupul cu administrare de macitentan 10 mg și 85,3 săptămâni în grupul cu administrare de placebo. Reacțiile adverse asociate macitentan, înregistrate în acest studiu clinic, sunt prezentate mai jos în formă tabelară. Reacțiile adverse observate după punerea pe piață sunt de asemenea incluse.

Frecvențele de apariție sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1.000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$), foarte rare ($< 1/10.000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită
	Foarte frecvente	Bronșită
	Frecvente	Faringită
	Frecvente	Gripă
	Frecvente	Infecții ale tractului urinar
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, scăderea concentrației hemoglobinei ⁵
	Frecvente	Leucopenie ⁶
	Frecvente	Trombocitopenie ⁷
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Reacții de hipersensibilitate (de exemplu angioedem, prurit, erupție cutanată tranzitorie) ¹

Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială ² , hiperemie facială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Congestie nazală ¹
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Creșteri ale concentrațiilor aminotransferazelor ⁴
Tulburări ale sistemului reproducător și ale sânelui	Frecvente	Creșterea hemoragiilor uterine ⁸
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Edem, retenție de lichide ³

1- Date provenite din studii grupate, controlate cu placebo.

8 - Includ hemoragie menstruală abundentă, hemoragie uterină anormală, hemoragie intermenstruală, hemoragie uterină/vaginală, polimenoree și menstruație neregulată. Frecvența este stabilită în funcție de expunerea în cazul femeilor.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

2 - Hipotensiunea arterială a fost asociată cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, hipotensiunea arterială a fost raportată la 7,0% și 4,4% dintre pacienții tratați cu macitentan 10 mg, respectiv cu placebo. Aceasta corespunde cu 3,5 evenimente/100 pacienți-an pentru macitentan 10 mg și 2,7 evenimente/100 pacienți-an pentru placebo.

3 - Edemul/retenția de lichide a fost asociat(ă) cu utilizarea ERA, inclusiv macitentan. În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb, de lungă durată, la pacienți cu HTAP, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem, în grupurile tratate cu macitentan 10 mg și cu placebo, a fost de 21,9% și respectiv de 20,5%. Într-un studiu dublu-orb la pacienți adulți cu fibroză pulmonară idiopatică, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem periferic, în grupurile tratate cu macitentan și cu placebo a fost de 11,8% și respectiv de 6,8%. În două studii clinice în regim dublu-orb la pacienți adulți cu ulcere digitale asociate cu scleroza sistemică, incidența reacțiilor adverse soldate cu edem periferic a fost cuprinsă între 13,4% și 16,1% la grupurile tratate cu macitentan 10 mg și între 6,2% și 4,5% la grupurile tratate cu placebo.

Anomalii ale rezultatelor de laborator

4 - Aminotransferazele hepatice

Incidența cazurilor de creștere a aminotransferazei (ALT/AST) $> 3 \times$ limita superioară a valorilor normale a fost de 3,4% pentru macitentan 10 mg și 4,5% pentru placebo în cadrul studiului SERAPHIN, un studiu dublu-orb la pacienți cu HTAP. Creșterile $> 5 \times$ limita superioară a valorilor normale au apărut la 2,5% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg față de 2% în cazul pacienților cu administrare de placebo.

5 - Hemoglobină

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, macitentan 10 mg a fost asociat cu o scădere medie a hemoglobinei de 1 g/dl față de placebo. O scădere față de momentul inițial a concentrației

hemoglobinei sub 10 g/dl a fost raportată la 8,7% dintre pacienții cu administrare de macitentan 10 mg și la 3,4% dintre pacienții cu administrare de placebo.

6 - Leucocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de leucocite față de momentul inițial de $0,7 \times 10^9/l$, comparativ cu nicio schimbare în cazul pacienților cu administrare de placebo.

7 - Trombocite

În studiul SERAPHIN, un studiu dublu-orb desfășurat la pacienți cu HTAP, administrarea macitentan 10 mg a fost asociată cu o scădere a numărului mediu de trombocite de $17 \times 10^9/l$, comparativ cu o scădere medie de $11 \times 10^9/l$ în cazul pacienților cu administrare de placebo.

Siguranța pe termen lung

Dintre cei 742 de pacienți care au participat la studiul pivot în regim dublu orb SERAPHIN, 550 de pacienți au fost incluși în studiul de prelungire pe termen lung în regim deschis (RD). (Grupul RD a inclus 182 de pacienți care au continuat tratamentul cu macitentan 10 mg și 368 de pacienți cărora li sa administrat placebo sau macitentan 3 mg și au trecut la macitentan 10 mg.)

Monitorizarea pe termen lung a acestor 550 de pacienți pentru o durată medie de expunere de 3,3 ani și o expunere maximă de 10,9 ani a indicat un profil de siguranță similar cu cel descris mai sus în timpul etapei în regim dublu orb a studiului SERAPHIN.

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani)

Siguranța administrării de macitentan a fost evaluată în studiul TOMORROW, un studiu de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu HTAP. Un număr total de 72 de pacienți cu vârsta cuprinsă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani au fost randomizați și au primit Opsumit. Vârsta medie la înrolare a fost de 10,5 ani (interval 2,1 ani-17,9 ani). Durata mediană a tratamentului în cadrul studiului randomizat a fost de 168,4 săptămâni (interval 12,9 săptămâni-312,4 săptămâni) în brațul cu Opsumit.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii și adolescenții din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă. În plus față de reacțiile adverse enumerate în tabelul de mai sus, au fost raportate următoarele reacții adverse pediatrice: infecția tractului respirator superior (31,9%), rinită (8,3%) și gastroenterită (11,1%).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani)

Alți 11 pacienți, cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 lună și mai puțin de 2 ani, au fost înrolați pentru a primi Opsumit fără a fi randomizați, 9 pacienți din cadrul brațului cu administrare în regim deschis al studiului TOMORROW și 2 pacienți japonezi din cadrul studiului PAH3001.

La momentul înrolării, intervalul de vârstă al pacienților din studiul TOMORROW a fost de la 1,2 ani până la 1,9 ani, iar durata mediană a tratamentului a fost de 37,1 săptămâni (interval 7,0-72,9 săptămâni). La momentul înrolării, vârsta celor 2 pacienți din studiul PAH3001 a fost de 21 de luni și, respectiv, 22 de luni.

La nivel global, profilul de siguranță la copiii din această grupă de vârstă a fost în concordanță cu cel observat la populația adultă și la copiii și adolescenții cu vârstă între ≥ 2 ani și mai puțin de 18 ani, cu toate acestea, sunt disponibile date clinice de siguranță foarte limitate pentru a putea formula o concluzie robustă privind siguranța la copii cu vârsta sub 2 ani.

Siguranța și eficacitatea macitentan la copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite.

2. Dovada compensării în țările UE și Marea Britanie

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Johnson&Johnson Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu *DC Opsumit 10 mg comprimate filmate (DCI MACITENTANUM)*, pentru indicația terapeutică: „*Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥ 40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS*”, este **rambursat în total în 4 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Belgia, Germania, Olanda și Spania.

3. CONCLUZII

- Hipertensiunea arterială pulmonară reprezintă o afecțiune amenințătoare de viață și cu evoluție cronic debilitantă, caracterizată prin creșterea progresivă a presiunii arteriale pulmonare și a rezistenței vasculare pulmonare, putând conduce la insuficiență cardiacă dreaptă și deces, în special la copii.
- Hipertensiunea pulmonară la copil împărtășește numeroase caracteristici cu forma manifestată la adult.
- Deși prezentarea clinică poate varia în funcție de etiologie, cele mai frecvente simptome sunt dispneea, fatigabilitatea, durerea toracică, amețelile, sincopile, cianoza, palpitațiile și iritabilitatea. Sincopa este mai frecventă la copii.
- Incidența anuală a hipertensiunii pulmonare idiopatice a fost estimată la aproximativ 1–2 cazuri la un milion de persoane pe an, valoare care se încadrează în criteriile stabilite pentru prevalența bolilor rare (orfane).
- Rata anuală de incidență raportată pentru hipertensiunea pulmonară pediatrică este de 64/milion de copii.
- Mortalitatea precoce rămâne în mod particular ridicată și necesită îmbunătățiri suplimentare.
- Obiectivul final al tratamentului la copii ar trebui să fie îmbunătățirea supraviețuirii și facilitarea desfășurării normale a activităților specifice copilăriei, fără restricții. Managementul pediatric rămâne provocator, deoarece tratamentele au depins mult timp de studiile bazate pe dovezi la adulți și de experiența clinică a specialiștilor în

pediatrie. În absența studiilor clinice randomizate la pacienții pediatrici cu PAH, algoritmi terapeuți recomandați sunt extrapolați din cei utilizați la adulți și completați cu date provenite din studii observaționale la copii cu PAH.

- În pofida unei ușoare îmbunătățiri a supraviețuirii comparativ cu seriile istorice, prognosticul HAP pediatrice sub tratamentele actuale rămâne nefavorabil.
- Studiul AC-055-312 (TOMORROW) este un studiu multicentric, deschis, randomizat, cu o perioadă de extensie cu un singur braț, conceput pentru *evaluarea farmacocineticii, siguranței și eficacității macitentanului* comparativ cu standardul de îngrijire, la copii diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară.
- OPSUMIT (Macitentan) este un antagonist dual al receptorilor endotelinei (ET), activ pe cale orală. Studiile *in vitro* au demonstrat că macitentan inhibă selectiv legarea endotelinei-1 (ET-1) de receptorii ET_A și ET_B, precum și efectele mediate de acești receptori în cadrul testelor funcționale.

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI MACITENTANUM** și cu **DC Opsumit 10 mg comprimate filmate**, pentru indicația terapeutică: „*Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS*”, întrunește punctajul de **adăugare** în *Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în regim de compensare 100%, SECȚIUNEA C2, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații incluși în programele naționale de sănătate cu scop curativ în tratamentul ambulatoriu și spitalicesc, P6.3: Hipertensiunea pulmonară.*

4. RECOMANDĂRI

Recomandăm actualizarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu **DCI MACITENTANUM** și cu **DC Opsumit 10 mg comprimate filmate**, cu includerea unui **segment populațional nou** reprezentată de populația de *pacienți copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥40 kg*, pentru indicația terapeutică: „*Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul de lungă durată al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și greutate corporală ≥40 kg aflați în clasa funcțională II sau III OMS*”.

Referințe bibliografice:

1. RCP Opsumit (*Opsumit*, INN- Macitentan)
2. EPAR Opsumit (*Opsumit*, INN-macitentan) (*Opsumit - CHMP AR*)
3. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pulmonary-hypertension/symptoms-causes/syc-20350697>
4. <https://www.nhs.uk/conditions/pulmonary-hypertension/>
5. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4096686/>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482463/>

Raport finalizat in data de: 31.12.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Popescu