



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: MACITENTANUM

INDICAȚIE:

**TRATAMENTUL PE TERMEN LUNG AL HIPERTENSIUNI ARTERIALE PULMONARE
(HTAP) LA PACIENȚII ADULȚI AFLAȚI ÎN CLASA FUNCȚIONALĂ OMS II sau III**

Data depunerii dosarului 28.05.2015

Număr dosar 26906

PUNCTAJ: 80



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

1. DATE GENERALE

1.1. DCI: MACITENTANUM

1.2. DC: OPSUMIT

1.3 Cod ATC: C02KX04

1.4. Data eliberării APP: 20.12.2013

1.5. Detinatorul APP: Actelion Registration Ltd. – Marea Britanie,
reprezentată prin Geneva Romfarm International SRL

1.6. Tip DCI: orfan

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	Comprimate filmate
Concentrații	10 mg
Calea de administrare	Orală
Mărimea ambalajului	Cutie x blistere din folie opacă PVC-PE-PVDC/Al x 30 comprimate filmate

1.8. Pret (RON)

Prețul cu amănuntul pe ambalaj	14070,69 RON
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	469,02 RON

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP

Indicație terapeutică	Doza zilnică minimă	Doza zilnică maximă	Doza zilnică medie (DDD)	Durata medie a tratamentului conform RCP
Opsumit, administrat în monoterapie sau în asociere, este indicat pentru tratamentul pe termen lung al hipertensiunii arteriale pulmonare (HTAP) la pacienți adulți aflați în clasa funcțională OMS II sau III. Eficacitatea a fost demonstrată pe o populație de subiecți cu HTAP, incluzând HTAP idiopatică și congenitală, HTAP asociată cu tulburări ale țesutului conjunctiv și HTAP asociată cu boală cardiacă congenitală simplă corectată etiologiei de HAP idiopatică sau ereditară sau HAP asociată cu o boală a țesutului conjunctiv.	10 mg/zi	10 mg /zi	10 mg/zi	Tratamentul trebuie să fie inițiat și monitorizat numai de către un medic cu experiență în tratarea HTAP



MINISTERUL SĂNĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

2. PREVEDERILE AGENȚIEI EUROPENE A MEDICAMENTULUI REFERITOARE LA STATUTUL DE MEDICAMENT ORFAN

În 27 septembrie 2011 medicamentului Macitentanum i s-a acordat, de către Comisia Europeană, statutul de *orfan* (EU/3/11/909), pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare deoarece întrunește următoarele 3 condiții:

- ♦ se administrează într-o patologie considerată gravă;
- ♦ există și alte metode alternative de diagnostic, profilaxie sau terapie;
- ♦ boala este rară (nu afectează mai mult de 5 din 10000 de persoane din UE) iar tratamentul necesită investiții destul de mari.

Comitetul pentru Medicamentele Orfane a concluzionat că nu a fost înregistrată nici o schimbare privind gravitatea patologiei, din anul 2011 (de la desemnarea statutului de orfan). Hipertensiunea arterială pulmonară este considerată o patologie care slăbește organismul și afectează calitatea vieții pe termen lung respectiv reduce speranța de viață deoarece determină insuficiență cardiacă și dificultate în respirație, condiții care se agravează în timp.

Prevalența HTAP rămâne sub limita de încadrare ca orfan (5 persoane din 10.000) fiind de mai puțin de 1,8 persoane la 10.000, la momentul revizuirii încadrării, ceea ce este echivalent cu un ai puțin de 92.000 de persoane în UE.

În momentul reexaminării înregistrării ca orfan, mai multe medicamente erau autorizate pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare în statele Uniunii Europene: ambrisentan, bosentan, epoprostenol, iloprost, sildenafil, tadalafil, și treprostinil.

Revendicarea privind beneficiul terapeutic semnificativ prezentat de Opsumit ca tratament în HTAP este justificată pe baza datelor obținute în urma unui studiu clinic multicentric, desfășurat pe termen lung, controlat cu placebo, în care au fost incluși 742 pacienți diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară simptomatică. Durata medie a tratamentului cu macitentan 10 mg a fost 103,9 săptămâni respectiv 85,3 săptămâni în grupul care a primit placebo. Rezultatele studiului clinic cu medicamentul Opsumit au evidențiat ameliorarea simptomatologiei asociate HTAP (inclusiv reducerea gravității patologiei cardiace și/sau pulmonare) și scăderea numărului cazurilor de mortalitate în rândul pacienților care au primit tratament anterior cu alte medicamente autorizate.

Comitetul a concluzionat că medicamentul Opsumit aduce un beneficiu terapeutic semnificativ pentru pacienții diagnosticați cu HTAP (chiar dacă au fost autorizate și alte metode de tratament) și îndeplinește criteriile necesare menținerii statutului de orfan respectiv includerii în Registrul Comunitar al Produselor Medicamentoase Orfane.

Conform raportului de evaluare (EMA/457699/2013) publicat de Agenția Europeană a Medicamentului în 24 octombrie 2013, Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman a evaluat raportul beneficiu/risc în funcție de rezultatele studiului clinic de tip pivot, dublu-orb, de fază 3 desfășurat pe termen lung AC-055-



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

302/SERAPHIN. Obiectivul principal urmărit a fost perioada de timp până la înregistrarea primului caz de tip morbiditate/mortalitate.

Comitetul a subliniat că SERAPHIN este cel mai mare studiu clinic realizat până în prezent pentru HTAP care a inclus pacienți care prezentau diferite etiologii, clase funcționale și care au primit anterior medicații diverse.

Efectul tratamentului cu macitentanum care a vizat obiectivul principal a fost stabilit devreme și s-a menținut pe tot parcursul terapiei (durată medie de peste 2 ani). Doza de 10 mg a fost considerată potrivită în ceea ce privește rezultatele de eficacitate și siguranță (reducerea globală a riscului relativ cu 45% și numărul pacienților care trebuie tratați, pentru a preveni apariția unui eveniment nedorit după 2 ani, de 6).

Sildenafilul a fost medicamentul primit anterior de 58% dintre pacienți. Administrarea ulterioară de macitentanum (după sildenafil sau prostanoide inhalatorii) a demonstrat beneficii terapeutice și un număr minim de interacțiuni.

Macitentan s-a dovedit mai eficace față de placebo și în ceea ce privește obiectivele secundare urmărite (reducere numărului de spitalizări sau decese datorate HTAP, ameliorarea claselor funcționale OMS, valorile indicelui pentru dispnee Borg, îmbunătățirea calității vieții, parametrii hemodinamici).

Deoarece lipsesc studiile comparative cu alte medicamente, nu s-a putut stabili eficacitatea macitentanului față de bosentan sau ambrisentan.

În general macitentan a demonstrat un profil de siguranță similar cu al altor medicamente; cele mai frecvente reacții adverse au fost insuficiența cardiacă dreaptă, hipertensiunea arterială pulmonară, creșterea valorilor enzimelor hepatice (aminotransferazele AST și ALT), anemii și infecții ale tractului respirator superior. Macitentanum este contraindicat pe parcursul sarcinii deoarece a dovedit un efect teratogen în studiile pe animale.

Comitetul a concluzionat că importanța și magnitudinea efectelor clinice relevante, favorabile sunt mult mai însemnate decât posibilele reacții adverse; în general raportul beneficiu/risc este pozitiv; macitentanum nu este considerat de EMA, ca fiind similar altor medicamente (sildenafilul, iloprost, bosentan și ambrisentan).

3. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE

1) Ghidul clinic privind Diagnosticul și Tratamentul Hipertensiunii Pulmonare, publicat de Societatea Europeană de Cardiologie în anul 2009, propune un algoritm de tratament pentru pacienții diagnosticați cu hipertensiune arterială pulmonară, care ia în considerare clasificarea NYHA (după criteriul „*activități fizice*”), aprobată de Organizația Mondială a Sănătății (WHO) în anul 1998:

- ❖ WHO clasa funcțională II
 - ♦ ambrisentan, bosentan, sildenafilul (recomandare I, nivel de evidență A);
 - ♦ tadalafil (I B);
 - ♦ sitaxetan (IIa C);



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

- ❖ WHO clasa funcțională III
 - ◆ ambrisentan, bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol i.v., iloprost inhal (I A);
 - ◆ tadalafil, treprostinil s.c., inhal. (I B);
 - ◆ iloprost i.v., treprostinil i.v. (IIa C);
 - ◆ beraprost (IIb C);
- ❖ WHO clasa funcțională IV
 - ◆ epoprostenol i.v. (I A);
 - ◆ ambrisentan, bosentan, sitaxentan, sildenafil, tadalafil, iloprost inhal. și i.v., treprostinil s.c., i.v., inhal. (I A).

Obținerea unui răspuns clinic inadecvat impune administrarea tratamentului secvențial combinat (IIa B): antagoniști ai receptorilor endotelinei ± eicosanoide (prostaglandine, prostaciline) și/sau tromboxani ± inhibitor de fosfodiesterază tip 5. Dacă se înregistrează din nou un eșec al terapiei, septostomia atrială cu balon și/sau transplantul pulmonar, devin măsuri necesare (I C).

Din punct de vedere al eficacității, terapia pentru hipertensiune arterială pulmonară poate include 8 scheme de tratament:

- blocanți ai canalelor de calciu (WHO-FC clasa II și III) – se recomandă (I C) pacienților care răspund la testele acute de vasoreactivitate (recomandare nr. I în hipertensiunea arterială pulmonară idiopatică - PAH, cea moștenită sau rezultată în urma tratamentului cu anorexigene);
- antagoniști ai receptorilor endotelinici (WHO-FC clasele II și III -> I A, clasa IV -> IIa C) - ambrisentan, bosentan, sitaxentan;
- inhibitori ai fosfodiesterazei tip 5 (WHO-FC clasele II, III și IV) – sildenafil (I A/IIa C), tadalafil (IIa C);
- eicosanoide și tromboxani (WHO-FC clasele II, III și IV) – beraprost (WHO-FC III – IIb B), epoprostenol i.v. (I A- WHO-FC III/IV), iloprost inhal.(WHO-FC III-I A, WHO-FC IV-IIaC), i.v. (WHO-FC III/IV- IIaC), treprostinil s.c. /inhal (WHO-FC III - I B), i.v. (WHO-FC III/IV – IIa C);
- medicație de asociere secvențială – WHO-FC II -> IIa C; WHO-FC III/IV -> IIa B;
- septostomie atrială cu balon – WHO-FC III/IV -> I C;
- transplant pulmonar -> I C.

2) Societatea Americană pentru Patologia Toracelui a publicat în martie 2014 un ghid clinic pentru diagnosticul, clasificarea riscului și managementul hipertensiunii pulmonare din boala Sickle, în care se recomandă ca terapie țintă pentru hipertensiunea arterială pulmonară următoarele medicamente:

- ◆ agoniști de prostaciline - epoprostenol, treprostinil, iloprost;
- ◆ antagoniști ai receptorilor endotelinei – bosentan, **macitentan**, ambrisentan;
- ◆ stimulatori solubili ai guanylat ciclazei – riociguat;
- ◆ inhibitori ai 5-fosfodiesterazei – sildenafil, vardenafil, tadalafil.





MINISTERUL SĂNĂȚĂII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București
Tel: +40-21.317.11.02
Fax: +40-21.316.34.94

3) În ghidul clinic al Colegiului American de Cardiologie (publicat în anul 2013) sunt recomandate următoarele opțiuni terapeutice pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare, în funcție de clasificarea funcțională a WHO:

- ❖ ambrisentan, bosentan, **macitentan** (aprobat de FDA; EMA a avut o opinie pozitivă), riociguat (aprobat și de FDA), sildenafil, tadalafil – WHO-FC II (I A/B);
- ❖ ambrisentan, bosentan, epoprostenol i.v., iloprost inhal., **macitentan** (aprobat de FDA; EMA a avut o opinie pozitivă), riociguat (aprobat și de FDA), sildenafil, tadalafil, treprostinil s.c., inhal. (aprobat de FDA)– WHO-FC III (I A/B);
- ❖ epoprostenol i.v. – WHO IV (I A/B);
- ❖ iloprost i.v (aprobat de FDA), treprostinil i.v. (WHO-FC III – IIa C);
- ❖ ambrisentan, bosentan, iloprost inhal./i.v, **macitentan**, riociguat, sildenafil, tadalafil, treprostinil s.c., i.v., inhal. (WHO-FC IV - IIa C);
- ❖ beraprost (WHO-FC III - IIb B).

Dacă terapia nu produce răspunsul clinic scontat, se va urma tratamentul secvențial combinat (I A): antagoniști ai receptorilor de endotelină ± eicosanoide (prostaglandine, prostaciline) și/sau tromboxani ± inhibitor de fosfodiesterază tip 5. În cazul unui răspun clinic inadecvat se recomandă transplantul pulmonar (I C) sau septostomia atrială cu balon (IIa C).

4) Solicitantul a depus la dosar și alte 3 documente:

- ultimul raport public, emis de EMA (17 martie 2014), în care este prezentat rezumatul procedurii administrative de actualizare a statutului de medicament orfan pentru Macitentanum;
- un articol publicat în 29 august 2013 în *New England Journal of Medicine* intitulat „*Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension*”;
- rezumatul studiului SERAPHIN.

Conform articolului prezentat de solicitant, tratamentele actuale în hipertensiunea arterială pulmonară au fost selectate pe baza rezultatelor obținute din studii clinice desfășurate pe o perioadă scurtă de timp.

Macitentanum se deosebește de alte medicamente utilizate anterior, fiind un nou antagonist al receptorului endotelinei a cărui eficacitate a fost analizată prin rate de morbiditate și mortalitate (obiectiv primar) într-un studiu pe termen lung cu 3 brațe în care: 250 pacienți au primit placebo, 250 macitentan în doze de 3 mg și 242, 10 mg macitentan. 37,2% (grupul placebo) au prezentat agravarea HTAP față de 28,8% (macitentan 3 mg) respectiv 24,4% (macitentan 10 mg) iar ratele de mortalitate înregistrate au fost 6,8% (placebo), 8,4% (macitentan 3 mg) și 6,6% (macitentan 10 mg). Concluzia articolului a fost că macitentan reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea la pacienții diagnosticați cu HTAP.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

□ În rezumatul studiului clinic SERAPHIN, trial multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat prin placebo, de fază III, finanțat de compania Actelion Pharmaceuticals, se accentuează următoarele:

- indicația terapeutică este nerestricționată pentru macitentanum (se poate folosi timp îndelungat, atât în monoterapie cât și în asociere cu alte medicamente, este eficace în HTAP de diverse etiologii și clase funcționale WHO II și III) comparativ cu alte medicamente antagoniști ai receptorului endotelinei (ERA), bosentan, ambrisentan;
- determină o rată a supraviețuirii după 3 ani de 94,6%, mai mare față de bosentan (89,8%) respectiv ambrisentan (79%);
- față de alte ERA (mai ales ambrisentan), macitentanum a demonstrat, în studii versus placebo (cu o durată mai mare de 2 ani), o scădere sau o incidență similară în ceea ce privește riscul de apariție a edemului. Atfel s-a înregistrat un procent de 1,4% pentru toți subiecții, 4,6% - la vârstnici iar pentru edemul periferic 0,1% (întreg eșantionul) și 7,7% (vârstnici). Administrarea medicamentului ambrisentan timp de 12 săptămâni a condus la apariția edemului periferic la 7,9% dintre subiecți (5 mg), 17,8 % (10 mg) și 32% (populația vârstnică).

Datorită eficacității pe termen lung, macitentanum este singurul ERA aprobat de FDA care se consideră că întârzie progresia patologiei.

4. RAMBURSAREA MEDICAMENTULUI ÎN TARILE UNIUNII EUROPENE

Medicamentul este rambursat în 14 țări ale Uniunii Europene: Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Marea Britanie, Olanda, Portugalia, Spania, Suedia, Ungaria.

5. PUNCTAJ

Criteriu de evaluare	Nr. puncte
Tratamentul, prevenirea sau diagnosticarea unor afecțiuni care nu afectează mai mult de 5 din 10 000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului. În plus pentru aceste boli nu există nici o metodă satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament autorizată în UE sau, dacă această metodă există, medicamentul aduce un beneficiu terapeutic semnificativ celor care suferă de această acțiune	55
Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE – 14 țări	25
Total Punctaj	80

6. CONCLUZIE





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE

Departamentul de Evaluare a Tehnologiilor Medicale

Str. Aviator Sănătescu Nr.48, Sector 1, 011478, București

Tel: +40-21.317.11.02

Fax: +40-21.316.34.94

Conform OMS 387/2015 care modifică și completează OMS 861/2014 privind aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, DCI Macitentanum **întrunește, punctajul de admitere necondiționată** 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, secțiunea C2, P6.3. – Program Național de Hipertensiune Pulmonară).

Șef DETM

Dr. Vlad Negulescu

