

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – MACITENTANO

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5588736	Opsumit	30 unidades/comprimido revestido por película/ 10 mg	*	*	Actelion Registration

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 26/02/2015

Data de autorização de utilização: 26/02/2015

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 3.4.6 - Aparelho cardiovascular - Anti-hipertensores - Outros

Código ATC: C02KX04.

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: Opsumit, em monoterapia ou em combinação, está indicado para o tratamento a longo prazo da hipertensão arterial pulmonar (HAP) em doentes adultos em Classe Funcional (CF) II e III da OMS. Foi comprovada a sua eficácia em doentes com HAP, incluindo HAP idiopática e hereditária, HAP associada a doenças do tecido conjuntivo, e HAP associada a cardiopatia congénita simples corrigida.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Macitentano apresenta equivalência terapêutica em relação ao seu medicamento comparador Bosentano.

O custo da terapêutica com Macitentano é inferior ao custo da terapêutica com Bosentano.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

A endotelina-1 (ET-1) e os seus recetores (ETA e ETB) medeiam vários efeitos tais como vasoconstrição, fibrose, proliferação celular, hipertrofia e inflamação. No caso de doenças como a HAP, há uma regulação positiva do sistema ET local e está envolvido na hipertrofia vascular e lesão de órgão.

Macitentano é um potente antagonista dos recetores da endotelina, ativo em

	<p>ambos os recetores ETA e ETB e aproximadamente 100 vezes mais seletivo para o ETA do que o ETB in vitro, ativo por via oral. Macitentano tem uma afinidade elevada e ocupação constante dos recetores ET nas células do músculo liso das artérias pulmonares nos humanos. Este fato previne a ativação mediada pela endotelina de sistemas mensageiros secundários, que resultam em vasoconstrição e proliferação das células do músculo liso.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	Bosentano, comprimido revestido por película, 125 mg, 56 unidades
Valor terapêutico acrescentado	<p>Trata-se de um novo medicamento para a hipertensão pulmonar (HAP) da família dos ETRA (antagonista dos receptores da endotelina A). Os ETRA apresentam um perfil de segurança superior ao sildenafil e às prostaglandinas, e uma eficácia, na fase da doença a que se destinam, ligeiramente superior. Por essa razão são neste momento considerados de primeira linha no tratamento da hipertensão pulmonar primária e associada às conectivopatias. O fármaco em apreço tem uma eficácia ligeiramente superior ao comparador (comparação indirecta), e apresenta um perfil de segurança atual com menos limitações.</p> <p>O medicamento macitentano apresenta equivalência terapêutica em relação ao seu medicamento comparador Bosentano. O macitentano foi o primeiro ETRA a apresentar um estudo de fase III com um <i>endpoint</i> de eventos de morbidade ou mortalidade, e não surrogado.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Posologia Média Diária (PMD)
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	O custo da terapêutica com Macitentano é inferior ao custo da terapêutica com Bosentano.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benza, R.L., M. Gomberg-Maitland, A.E. Frost, et al., Development of prognostic tools in pulmonary arterial hypertension: lessons from modern day registries. *Thromb Haemost*, 2012. 108(6): p. 1049-60.
 2. Galie, N., M.M. Hoeper, M. Humbert, 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): p. 2493-537.
 3. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*, 2002. 106(12): p. 1477-82.
 4. EMEA, Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension in Report EMEA/CHMP/EWP/356954/2008, E.M.A. Committee for Medicinal Products for Human Use, Editor. 2008: London, UK.
 5. McLaughlin, V.V., D.B. Badesch, M. Delcroix, et al., End points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S97-107.
 6. Pulido, T., I. Adzerkho, R.N. Channick, et al., Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013. 369(9): p. 809-18.
 7. O'Callaghan, D.S. and M. Humbert, A critical analysis of survival in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2012. 21(125): p. 218-22.
 8. Hoeper, M.M., R.J. Oudiz, A. Peacock, et al., End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 48S-55S.
 9. McGoon, M.D. and G.C. Kane, Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 2009. 84(2): p. 191-207.
 10. Badesch, D.B., G.E. Raskob, C.G. Elliott, et al., Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*, 2010. 137(2): p. 376-87.
 11. Poms, A.M., M. Turner, H.W. Farber, et al., Comorbid Conditions and Outcomes in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A REVEAL Registry Analysis. *Chest*, 2013.
 12. Peacock, A.J., N.F. Murphy, J.J. McMurray, et al., An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2007. 30(1): p. 104-9.
 13. Tueller, C., H. Stricker, P. Soccia, et al., Epidemiology of pulmonary hypertension: new data from the Swiss registry. *Swiss Med Wkly*, 2008. 138(25-26): p. 379-84.
 14. Escribano-Subias, P., I. Blanco, M. Lopez-Meseguer, et al., Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*, 2012. 40(3): p. 596-603.
 15. Barst, R.J., M. McGoon, A. Torbicki, et al., Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004. 43(12 Suppl S): p. 40S-47S.
- 53/52
16. Gaine, S.P. and L.J. Rubin, Primary pulmonary hypertension. *Lancet*, 1998. 352(9129): p. 719-25.
 17. Humbert, M., J. Gerry Coghlan, and D. Khanna, Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*, 2012. 21(126): p. 306-12.

-
18. Humbert, M., O. Sitbon, A. Yaici, et al., Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2010. 36(3): p. 549-55.
19. Swetz, K.M., T.D. Shanafelt, L.B. Drozdowicz, et al., Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: results from a cross-sectional patient survey. *J Heart Lung Transplant*, 2012. 31(10): p. 1102-8.
20. Roman, A., J.A. Barbera, M.J. Castillo, et al., Health-Related Quality of Life in a National Cohort of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension or Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol*, 2013. 49(5): p. 181-188.
21. Wilkens, H., F. Grimminger, M. Hoeper, et al., Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med*, 2010. 104(6): p. 902-10.
22. Galie, N., A. Manes, L. Negro, et al., A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2009. 30(4): p. 394-403.
23. Barst, R.J., J.S. Gibbs, H.A. Ghofrani, et al., Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009. 54(1 Suppl): p. S78-84.
24. Agarwal, R. and M. Gombert-Maitland, Current therapeutics and practical management strategies for pulmonary arterial hypertension. *Am Heart J*, 2011. 162(2): p. 201-13.
25. Dupuis, J. and M.M. Hoeper, Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 31(2): p. 407-15.
26. Gombert-Maitland, M. and H. Olschewski, Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2008. 31(4): p. 891-901.
27. Hoeper, M., E. Spiekeroetter, V. Westerkamp, et al., Intravenous iloprost for treatment failure of aerosolised iloprost in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2002. 20: p. 339-343.
28. Bolli, M.H., C. Boss, C. Binkert, et al., The discovery of N-[5-(4-bromophenyl)-6-[2-[(5-bromo-2-pyrimidinyl)oxy]ethoxy]-4-pyrimidinyl]-N'-p ropylsulfamide (Macitentan), an orally active, potent dual endothelin receptor antagonist. *J Med Chem*, 2012. 55(17): p. 7849-61.
29. Iglarz, M., C. Binkert, K. Morrison, et al., Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 2008. 327(3): p. 736-45.
30. EMA, Resumo de Características do Medicamento Opsumit. 2013.
31. Cardillo, C., C.M. Kilcoyne, M. Waclawiw, et al., Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*, 1999. 33(2): p. 753-8.
32. Clozel, M. and G.A. Gray, Are there different ETB receptors mediating constriction and relaxation? *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995. 26 Suppl 3: p. S262-4.
- 54/52
33. Davie, N., S.J. Haleen, P.D. Upton, et al., ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. 165(3): p. 398-405.
34. Sauvageau, S., E. Thorin, A. Caron, et al., Endothelin-1-induced pulmonary vasoreactivity is regulated by ET(A) and ET(B) receptor interactions. *J Vasc Res*, 2007. 44(5): p. 375-81.
35. Shi-Wen, X., C.P. Denton, M.R. Dashwood, et al., Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of

endothelin-1. *J Invest Dermatol*, 2001. 116(3): p. 417-25.

36. Gatfield, J., C. Mueller Grandjean, T. Sasse, et al., Slow receptor dissociation kinetics differentiate macitentan from other endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial smooth muscle cells. *PLoS One*, 2012. 7(10): p. e47662.

37. Bruderer, S., G. Hopfgartner, M. Seiberling, et al., Absorption, distribution, metabolism, and excretion of macitentan, a dual endothelin receptor antagonist, in humans. *Xenobiotica*, 2012. 42(9): p. 901-10.

38. Sidharta, P. and J. Dingemans, Multiple-dose tolerability, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the dual endothelin receptor antagonist ACT-064992 in healthy human subjects, in 37th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology. 2008, *J Clin Pharmacol* 2008: Philadelphia, PA. p. 1114.

39. Sidharta, P.N., P.L. van Giersbergen, A. Halabi, et al., Macitentan: entry-into-humans study with a new endothelin receptor antagonist. *Eur J Clin Pharmacol*, 2011. 67(10): p. 977-84.

40. Actelion, Data on file. 2013.

41. Simonneau, G., R. Channick, M. Delcroix, et al., Effect of macitentan on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): subanalysis of SERAPHIN comparing incident and prevalent patient populations not treated with background PAH-specific therapy, in CHEST 2013 Conference, Chest, Editor. 2013: Chicago, IL, USA.

42. Channick, R., M. Delcroix, N. Galiè, et al., Reduction of pulmonary arterial hypertension (PAH)-related hospitalizations with macitentan in the randomized controlled trial SERAPHIN. *Value Health*, 2013. 16(3): p. A231.

43. Channick, R., M. Delcroix, N. Galiè, et al., Macitentan reduces PAH-related hospitalizations: results from the randomized controlled SERAPHIN trial, in American Thoracic Society International Conference. 2013, *Am J Respir Crit Care Med*: Philadelphia, PA, USA. p. A3527.

44. Galiè, N., R. Channick, D. M., et al., Sustained effect of macitentan, a novel oral endothelin receptor antagonist, on exercise capacity and the association of its measure with long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension, in European Society of Cardiology Congress, E.H. J, Editor. 2013: Amsterdam, the Netherlands. p. 186.

45. Walters, S.J. and J.E. Brazier, What is the relationship between the minimally important difference and health state utility values? The case of the SF-6D. *Health Qual Life Outcomes*, 2003. 1: p. 4.

46. Mehta, S., R. Channick, M. Delcroix, et al., Macitentan improves health-related quality of life in pulmonary arterial hypertension: results from the randomized controlled SERAPHIN trial, in American Thoracic Society International Conference, *A.J.R.C.C. Med*, Editor. 2013: Philadelphia, PA, USA.

55/52

47. Gombert-Maitland, M., C. Dufton, R.J. Oudiz, et al., Compelling evidence of long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension? A clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*, 2011. 57(9): p. 1053-61.

48. Agarwal, R. and M. Gombert-Maitland, Prognostication in pulmonary arterial hypertension. *Heart Fail Clin*, 2012. 8(3): p. 373-83.

49. Shapiro, S., D.M. Pollock, H. Gillies, et al., Frequency of edema in patients with pulmonary arterial hypertension receiving ambrisentan. *Am J Cardiol*, 2012. 110(9): p. 1373-7.

50. Liu, C., J. Chen, Y. Gao, et al., Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): p. CD004434.

51. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. 2009

[cited 3 December 2012].

52. Williamson, D.J., L.L. Wallman, R. Jones, et al., Hemodynamic effects of Bosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*, 2000. 102(4): p. 411-8.
53. Badesch, D. and M. Humbert, Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. Chapter 5 in Barst RJ ed. *Pulmonary arterial hypertension: diagnosis and evidence-based treatment*. John Wiley & Sons, Ltd ed. 2008: Chichester, UK.
54. Vizza, C.D., F. Fedele, B. Pezzuto, et al., Safety and efficacy evaluation of ambrisentan in pulmonary hypertension. *Expert Opin Drug Saf*, 2012. 11(6): p. 1003-11.
55. EMA, Resumo de Características do Medicamento Tracleer. 2012.
56. EMA, Resumo de Características do Medicamento Volibris. 2012.
57. Rubin, L.J., D.B. Badesch, R.J. Barst, et al., Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002. 346(12): p. 896-903.
58. EMA, Resumo de Características do Medicamento Tracleer, E.H.C. -II/0054/G, Editor. 2011.
59. Galie, N., H. Olschewski, R.J. Oudiz, 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): p. 3010-9.
60. Nazzareno Galiè, MD, Paul A. Corris, MD, Adaani Frost, MD, Reda E. Girgis, MD, John Granton, MD, Zhi Cheng Jing, MD, Walter Klepetko, MD, Michael D. McGoon, MD, Vallerie V. McLaughlin, MD, Ioana R. Preston, MD, Lewis J. Rubin, MD, Julio Sandoval, MD, Werner Seeger, MD, Anne Keogh, MD, Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Vol. 62, No. 25, Suppl D*, 2013: D61-D72
61. Resumo das características dos medicamentos Opsumit, Tracleer Veletri, Ventavos e Volibris.
62. European Public Assessment Report dos medicamentos Opsumit, Tracleer Veletri, Ventavos e Volibris.