



## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO PT-MACITENTAN/V1/23072015

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de macitentan (Opsumit®)

Fecha de publicación: 23 de julio de 2015

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave y poco frecuente, con una prevalencia estimada de 16 casos por millón de habitantes. Es más frecuente en mujeres y la media de edad en el momento de su diagnóstico es aproximadamente de 50 años [1]. Los pacientes con esta enfermedad presentan un mal pronóstico a corto-medio plazo si no se realiza una intervención terapéutica, con una supervivencia estimada de 2,8 años [2].

Los síntomas incluyen disnea progresiva, mareos y síncope. La ecocardiografía proporciona un diagnóstico de sospecha, el cual debe ser confirmado mediante cateterismo cardiaco derecho, y complementado habitualmente con un test de vasodilatación aguda, para identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas del calcio. Los valores hemodinámicos incluyen una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm)  $\geq 25$  mmHg en reposo y una presión capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mmHg [3].

La HAP se diferencia de otros tipos de hipertensión pulmonar [4,5] (asociada a cardiopatía izquierda, enfermedades pulmonares, tromboembolismo crónico o hipertensión con mecanismos poco claros o multifactoriales) porque existe afectación exclusiva del árbol arterial pulmonar, con un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y la muerte precoz [6]. El aumento en la RVP parece estar relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen vasoconstricción, remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, inflamación y trombosis [7]. Puede ocurrir en diferentes situaciones según las enfermedades clínicas asociadas [8]:

1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)
  - 1.1. Idiopática
  - 1.2. Hereditaria
    - 1.2.1. BMPR2
    - 1.2.2. ALK-1, endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3
    - 1.2.3. Desconocido
  - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
  - 1.4. Asociada con
    - 1.4.1. Enfermedades del tejido conjuntivo
    - 1.4.2. Infección por el VIH
    - 1.4.3. Hipertensión portal
    - 1.4.4. Enfermedades cardíacas congénitas
    - 1.4.5. Esquistosomiasis

1\* Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar pulmonar.

1\*\* Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

### Clasificación de la HAP. Niza 2013

La valoración de la clase funcional de los pacientes con HAP es fundamental, ya que se asocia al pronóstico, y se divide en cuatro categorías de menor a mayor gravedad según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [9]:

- CLASE I: Pacientes que no presentan limitación en la actividad física habitual; normalmente la actividad física no causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- CLASE II: Pacientes que presentan una limitación moderada en sus actividades físicas. No presentan malestar en reposo pero la actividad física normal causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- CLASE III: Pacientes que presentan una limitación marcada en sus actividades físicas. No presentan malestar en reposo pero la actividad física menor causa aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- CLASE IV: Pacientes incapaces de realizar una actividad física y al descansar presentan síntomas de fallo ventricular derecho. La disnea y/o la fatiga pueden presentarse en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad física.

El tratamiento incluye una serie de medidas generales, tratamiento farmacológico de soporte, tratamiento farmacológico específico y medidas no farmacológicas, cuyo objetivo es mejorar los síntomas y ralentizar la progresión de la enfermedad [10,11]. El tratamiento convencional de soporte se basa en la sintomatología e incluye oxigenoterapia, diuréticos, digoxina y anticoagulantes. En casos más avanzados (clase funcional II-IV) se añaden tratamientos específicos, solos o combinados, que corrigen la vasoconstricción y actúan sobre los mecanismos patológicos asociados, como la remodelación vascular. Estos tratamientos específicos incluyen bloqueantes de los canales del calcio (en los pacientes con una respuesta favorable a la prueba de vasodilatación aguda), análogos de la prostaciclina (epoprostenol, por vía intravenosa; iloprost, por vía inhalatoria, y treprostinil por vía subcutánea (este último no está autorizado en España, y se encuentra únicamente disponible en situaciones especiales [12])), antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentan y ambrisentan) e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil y tadalafil). En algunas situaciones, cuando el paciente no responde a los tratamientos médicos o cuando no es posible administrarlos, está indicada la septostomía auricular y/o el trasplante pulmonar (único o bilateral) o cardiopulmonar [3].

En España, existen actualmente dos antagonistas de los receptores de la endotelina (ARE), autorizados (bosentan y ambrisentan). Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina, autorizado para el tratamiento de la HAP para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes en clase funcional III de la OMS que ha demostrado eficacia en: hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática y hereditaria), secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa, asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger. También se han observado mejorías en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional II de la OMS [13]. Ambrisentan es un antagonista selectivo para el receptor de endotelina, autorizado para el tratamiento de pacientes adultos HAP en las clases funcionales II y III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio, que ha demostrado eficacia en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conjuntivo [14].

### MACITENTAN (OPSUMIT®)

Macitentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ARE) que se administra por vía oral (Código ATC: C02KX04).

Ha sido autorizado en monoterapia o en combinación, para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional II - III de la OMS.

En el ensayo clínico SERAPHIN, macitentan ha mostrado eficacia en una población con HAP incluyendo HAP idiopática y hereditaria, HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo y HAP asociada a cardiopatías congénitas simples corregidas (ver sección 5.1 de la ficha técnica).

La dosis recomendada es de un comprimido (10 mg) una vez al día.

Se trata de un medicamento de uso hospitalario cuyo tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el tratamiento de la HAP. Fue designado medicamento huérfano para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en septiembre de 2011 [16].

### Farmacología [15,17]

Macitentan compite con la unión de la endotelina 1 (ET-1) a los receptores ETA y ETB situados en las células del músculo liso vascular y el endotelio, con una afinidad in vitro aproximadamente 100 veces superior por los receptores ETA que por los receptores ETB aunque se desconoce la relevancia clínica de este hecho. Presenta una cinética de disociación relativamente lenta, lo que resulta en una ocupación mantenida de los receptores de ET. Su metabolito, ACT-132577, es también activo, aunque 8 veces menos potente aproximadamente que macitentan en su unión a los receptores ETA y 2 veces menos potente en su unión a los ETB.

La ET-1 es una neurohormona con una potente acción vasoconstrictora, que induce fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación vascular, siendo además proinflamatoria y, cuyos efectos están mediados por su unión a los receptores ETA y ETB. Se ha observado un aumento en las concentraciones de ET-1 en tejidos y plasma en distintos trastornos cardiovascularmente y enfermedades del tejido conectivo, incluida la hipertensión arterial pulmonar, lo que sugiere un papel patogénico de la ET-1 en esta enfermedad.

### Eficacia [17-18]

La eficacia clínica se estudió en un único ensayo clínico pivotal de fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con grupos paralelos, controlado con placebo y dirigido por eventos en 742 pacientes con HAP sintomática (clase funcional II-IV) que fueron aleatorizados para recibir placebo (n=250), macitentan 3 mg (n=250) o macitentan 10 mg (n=242) administrados una vez al día (Estudio AC-055-302, SERAPHIN) [19].

El objetivo principal de este ensayo fue estudiar la eficacia del fármaco en cuanto a la reducción de morbilidad relacionada con la HAP y mortalidad. Entre los objetivos secundarios se incluyó el estudio del efecto del fármaco sobre la capacidad de ejercicio, sobre la clase funcional de la OMS, las hospitalizaciones y mortalidad por HAP.

Se incluyeron pacientes  $\geq 12$  años de edad con HAP confirmada mediante cateterismo cardíaco derecho, idiopática o hereditaria, relacionada con enfermedades del tejido conjuntivo, cardiopatía congénita con shunt sistémico pulmonar reparado, VIH o por exposición a fármacos o tóxicos. Durante el estudio, estuvieron permitidos los tratamientos para la HAP, a excepción de otros ARE.

La variable principal del estudio fue una variable combinada: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el primer evento de morbilidad relacionado con la HAP (empeoramiento de HAP, inicio de tratamiento con prostanoides intravenosos o subcutáneos, trasplante de pulmón o septostomía auricular) o de mortalidad por cualquier causa hasta el final del tratamiento doble ciego. El empeoramiento de la HAP, fue definido como la aparición en un paciente de los tres eventos siguientes:

- disminución de al menos el 15% en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M).
- empeoramiento de los síntomas de HAP, incluyendo al menos uno de los siguientes: aumento en la clase funcional de la OMS, mantenimiento en la misma clase funcional de los pacientes con una clase basal de IV, aparición o empeoramiento de síntomas de insuficiencia cardíaca derecha sin respuesta al tratamiento con diuréticos administrados por vía oral.
- necesidad de un nuevo tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa orales, antagonistas del receptor de endotelina (tras la suspensión del tratamiento), prostanoides orales o inhalados y diuréticos intravenosos.

Como variables secundarias se midieron, entre otras, variables relacionadas con la supervivencia, variables relacionadas con la sintomatología, como la mejoría en la capacidad de ejercicio, en la clase funcional, el índice de disnea y la calidad de vida, y variables hemodinámicas, como el cambio en la resistencia vascular pulmonar y el índice cardíaco.

El final del estudio se declaró cuando se alcanzó el número predefinido de eventos que componen la variable primaria. Durante el periodo comprendido entre el final del tratamiento y el final del estudio, los pacientes podían recibir macitentan 10 mg abierto o una terapia alternativa para la HAP. La mediana de duración del tratamiento doble-cego fue de 115 semanas.

La media de edad de los pacientes incluidos fue de 46 años (de los cuales el 14% (n=103) de los pacientes tenía 65 años o más y el 3% (n=20), entre 12 y 17 años). La mayoría de los pacientes eran caucásicos (55%) y mujeres (77%). Aproximadamente el 52%, 46%, y 2% de los pacientes se encontraban, respectivamente en las clases funcionales II, III, y IV según la clasificación de la OMS.

Las causas más comunes de HAP en la población de estudio fueron HAP idiopática o hereditaria (57%), causada por enfermedades del tejido conjuntivo (31%), asociada a cardiopatías congénitas simples corregidas (8%), inducida por fármacos y tóxicos (3%) y por VIH (1%). La mayoría de los pacientes incluidos estaban siendo tratados con una dosis estable de algún tratamiento farmacológico específico para HAP (64%): inhibidores de la fosfodiesterasa por vía oral (61%) y/o prostanoides orales o inhalados (6%). El porcentaje de pacientes que abandonaron el estudio prematuramente fue de 22,4% en el grupo de macitentan 3 mg; 16,9% con macitentan 10 mg y 22% con placebo.

### Tiempo hasta el primer evento de morbilidad relacionado con la HAP o de mortalidad por cualquier causa (Variable principal)

El tratamiento con macitentan 10 mg produjo una reducción del riesgo de sufrir un evento de morbilidad relacionado con la HAP o de mortalidad (Hazard ratio: 0,55; IC 97,5%: 0,39-0,76; logrank  $p < 0,0001$ ), correspondiente a una disminución del riesgo relativo del 45% y un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 6, para evitar un evento a los 2 años (IC 95%: 4,48-10,80). Este efecto se alcanzó a los 6 meses y se mantuvo a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

No obstante, la reducción en el riesgo fue a expensas de "empeoramiento de la HAP", mientras que la mortalidad total como primer evento fue muy similar para macitentan 10 mg y placebo (6,6% vs. 6,8%) (Tabla 1).

El tratamiento con la dosis menor también produjo una reducción del riesgo de sufrir eventos en comparación con placebo de 0,704 (IC 97,5%: 0,516 - 0,960, logrank  $p = 0,0108$ ), aunque no resultó estadísticamente concluyente (valor pre-especificado para ser considerado estadísticamente concluyente:  $p < 0,001$ ).

Los resultados obtenidos para la dosis de 10 mg fueron consistentes cuando se analizaron por subgrupos de edad, sexo,

etiología de la HAP, monoterapia o tratamiento en combinación con otros tratamientos para HAP, así como por clase funcional I/II y III/IV, región y raza.

Los valores para cada uno de los componentes de la variable principal se muestran a continuación:

Criterios de valoración	Placebo (N=250)	Macitentan 10 mg (N=242)	Macitentan 10 mg vs Placebo HR (IC 97,5%)
<b>Pacientes con un evento de la variable primaria</b>			
n (%)	116 (46,4)	76 (31,4)	0,55 (0,39-0,76) p < 0,0001
<b>Componente como primer evento:</b>			
Empeoramiento HAP*	93 (37,2)	59 (24,4)	
Muerte**	17 (6,8)	16 (6,6)	
Prostanoide iv/sc	6 (2,4)	1 (0,4)	
Trasplante de pulmón	-	-	

**Tabla 1.** Resultados para los distintos componentes de la variable primaria como primer evento (Estudio SERAPHIN). \* Correspondiente a "Otro empeoramiento de la HAP" según la descripción de la variable principal. \*\* Como primer evento.

#### VARIABLES SECUNDARIAS

##### *Muerte u hospitalización por HAP*

Con la dosis de 10 mg, se obtuvo una disminución estadísticamente significativa del riesgo relativo de muerte u hospitalización por HAP como primer evento hasta el final del tratamiento del 50% con respecto a placebo. No obstante, la disminución en esta variable combinada fue principalmente debida a la reducción de hospitalizaciones por HAP, sin que hubiera una reducción estadísticamente significativa de las muertes por HAP o de la mortalidad por cualquier causa (Tabla 2).

Variable	Placebo (N=250)	Macitentan 10 mg (N=242)	Macitentan 10 mg vs Placebo HR (IC 97,5%)
<b>Muerte u hospitalización por HAP hasta el final del tratamiento*</b>			
n (%)	84 (33,6)	50 (20,7)	0,50 (0,34-0,75) <0,0001
<b>Componente como primer evento:</b>			
Hospitalización por HAP	79 (31,6)	45 (18,6)	
Muerte por HAP***	5 (2,0)	5 (2,1)	
<b>Muerte por HAP hasta el final del estudio**</b>			
n (%)	28 (11,2)	26 (10,4)	0,90 (0,49-1,67) 0,7027
<b>Muerte por cualquier causa hasta el final del tratamiento*</b>			
n (%)	19 (7,6)	14 (5,8)	0,64 (0,29-1,42) 0,2037
<b>Muerte por cualquier causa hasta el final del estudio**</b>			
n (%)	44 (17,6)	35 (14,5)	0,77 (0,46-1,28) 0,2509

**Tabla 2.** Resultados para las variables secundarias relacionadas con la supervivencia (Estudio SERAPHIN). \* Mediana de duración: 115 semanas. \*\* Mediana de duración: 129 semanas. \*\*\* No se incluyen los pacientes que fueron hospitalizados antes de morir.

#### Sintomatología

##### *Capacidad de ejercicio*

La mejoría en la capacidad del ejercicio se valoró por el cambio, medido a los seis meses, con respecto a la situación basal, en la distancia recorrida en el TM6M.

Para la dosis de 10 mg, la mejoría, respecto a placebo del TM6M fue de 22 metros de media (IC 97,5%: 3 a 41) y de 15 metros de mediana (IC 97,5%: 2 a 28) con un valor de p=0,0078, por encima del nivel prefijado de significación estadística (p < 0,001).

##### *Clase funcional*

A los 6 meses el porcentaje de pacientes que mejoraron en la clase funcional de la OMS respecto a su situación basal fue del 13% en el grupo placebo, 20% con macitentan 3 mg y 22% con macitentan 10 mg.

En comparación con placebo, el tratamiento con macitentan 10 mg produjo una mejoría de la clase funcional a los 6 meses de un 74% (RR: 1,74; IC 97,5%: 1,10-2,74; p = 0,0063).

##### *Disnea*

El tratamiento con macitentan produjo una mejoría en la Escala de Disnea de Borg (BDI) a los doce meses corregido por placebo de -0,38 (IC 95%: -0,63 a -0,13, p = 0,0029) para la dosis de 10 mg.

##### *Calidad de vida*

La calidad de vida se evaluó a los 6 meses, a través del cuestionario de salud SF-36 (escala de 0 a 100) [20]. Ambas dosis de macitentan mostraron resultados favorables y estadísticamente significativos en comparación con placebo con respecto al cambio medio en comparación a los niveles basales en las puntuaciones de los dominios individuales de función física, rol físico, dolor, vitalidad, función social, rol emocional, salud mental y en las puntuaciones globales físicas y mentales, con mejorías medias entre 2,6 y 3,8 puntos.

##### Parámetros hemodinámicos

Los parámetros hemodinámicos fueron estudiados en un subgrupo de pacientes (n=187) tras 6 meses de tratamiento. Los pacientes tratados con macitentan 10 mg alcanzaron una reducción media del 36,5% (IC 97,5%: 21,7-49,2%) en la resistencia vascular pulmonar (RVP) y un incremento en el índice cardíaco de 0,58 L/min/m<sup>2</sup> (IC 97,5%: 0,28-0,93 L/min/m<sup>2</sup>) en comparación con placebo.

##### **Seguridad [13-14]**

El perfil de seguridad de macitentan está basado principalmente en los datos procedentes del ensayo pivotal, que incluyó un total de 742 pacientes con HAP. La duración media del tratamiento con macitentan 10 mg fue de 103,9 semanas y de 85,3 con placebo.

Los abandonos por efectos adversos fueron 12,4%; 13,6% y 10,7% para placebo, macitentan 3 mg y 10 mg respectivamente.

Los efectos adversos observados con más frecuencia en el grupo de pacientes tratados con macitentan 10 mg en comparación al grupo placebo fueron nasofaringitis (14,0% vs 10,4%), cefalea (13,6% vs 8,8%), anemia (13,2% vs 3,2%) y bronquitis (11,6% vs 5,6%). Con menos frecuencia se comunicaron faringitis (6,2% vs 2,8%), gripe (5,8% vs 1,6%) e infección del tracto urinario (8,7% vs 5,6%).

##### Alteraciones en el hemograma

El uso de ARE se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito.

En el 8,7% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg, se observó una disminución de la concentración de hemoglobina hasta valores inferiores a 10 g/dl, mientras que en el grupo placebo, se observó en el 3,4% de los pacientes. Los descensos en la

concentración de hemoglobina relacionados con macitentan no fueron progresivos, y se estabilizaron después de las primeras 4–12 semanas de tratamiento. En algunos casos, se requirió transfusión sanguínea.

Por ello, no se recomienda iniciar el tratamiento en pacientes con anemia clínicamente significativa y los niveles de hemoglobina y/o hematocrito deben analizarse antes de iniciar el tratamiento, y han de ser repetidos a lo largo del mismo. Macitentan 10 mg se asoció con una reducción media en el recuento leucocitario de  $0,7 \times 10^9/L$ , mientras que no se produjeron cambios en los pacientes tratados con placebo, y con una reducción media en el recuento de plaquetas de  $17 \times 10^9/L$ , en comparación con placebo, que produjo una disminución de  $11 \times 10^9/L$ . La incidencia de trombocitopenia en los pacientes tratados con macitentan 10 mg fue del 5%, mientras que en los pacientes tratados con placebo fue del 2,8%.

#### Hipotensión

La hipotensión, considerada como un efecto de clase de los ARE, se comunicó con más frecuencia en pacientes tratados con macitentan 10 mg que con placebo (6,2% y 4,4%, respectivamente).

#### Edema/retención de líquidos

El edema/retención de líquidos también ha sido asociado con el uso de otros ARE, siendo además una manifestación clínica de pacientes con HTA e insuficiencia cardíaca derecha. La incidencia de edema periférico fue de 18,1%; 16% y 18,2% para placebo y macitentan 3 y 10 mg, respectivamente.

Con los medicamentos vasodilatadores, en general, y, principalmente con las prostaciclina, se han notificado casos de edema pulmonar cuando se utilizan en pacientes con enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Por esta razón, si los pacientes con HAP desarrollasen edema pulmonar agudo cuando están siendo tratados con macitentan, debe considerarse la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva pulmonar.

#### Anomalías en la función hepática

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se han observado casos de hepatitis autoinmune, incluyendo una posible exacerbación de una hepatitis autoinmune subyacente, lesión hepática y elevaciones de las enzimas hepáticas potencialmente relacionadas con el tratamiento con otros ARE.

Los datos procedentes del ensayo pivotal mostraron una incidencia de elevaciones de las aminotransferasas (ALT/AST superior a tres veces el límite superior de normalidad (LSN)) en el 3,4% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 4,5% de los que recibieron placebo. Se observaron aumentos superiores a 5 veces el LSN en el 2,5% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg frente al 2% de los pacientes tratados con placebo.

A pesar de no haber demostrado signos claros de hepatotoxicidad en el ensayo pivotal, dicho efecto adverso es bien conocido con el uso de ARE y, por esta razón, no debe iniciarse el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST  $>3 \times$  LSN. Se recomienda controlar a los pacientes para detectar signos de daño hepático y hacerles un seguimiento de los niveles de ALT y AST y en caso de que los pacientes desarrollen un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si éste se acompaña de aumento de la bilirrubina más de 2 veces el LSN o signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), el tratamiento con macitentan debe ser interrumpido.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad (ni por causa atribuida a la hipertensión pulmonar ni por todas las causas) entre los grupos de tratamiento con macitentan y placebo.

Los pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave podrían correr un riesgo de desarrollar hipotensión y anemia durante

el tratamiento con macitentan. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal grave, por lo que debe administrarse con precaución en estas poblaciones. Tampoco la hay con su uso en pacientes sometidos a diálisis, por lo que no está recomendado en estas poblaciones.

Debido a la falta de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, no se recomienda su uso en esta población.

Debe utilizarse con precaución en los pacientes mayores de 75 años (solamente se incluyeron 16 pacientes mayores de 75 años en el estudio), y su eficacia y seguridad en niños menores de 12 años no ha sido establecida (solamente se incluyeron 20 pacientes pediátricos, de los que el 70% abandonaron el tratamiento debido a progresión de la enfermedad).

Macitentan está contraindicado durante el embarazo y lactancia, y el tratamiento no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos, pero no puede excluirse un deterioro de la espermatogénesis.

## **DISCUSIÓN**

Macitentan 10 mg ha demostrado un efecto clínicamente relevante y estadísticamente significativo en la reducción del riesgo de sufrir un evento de morbilidad relacionado con la HAP o de mortalidad por cualquier causa en la población de estudio frente a placebo, con una reducción del riesgo relativo del 45% y un número de pacientes necesario a tratar (NNT) de 6 para evitar un evento a los 2 años. Este efecto se alcanzó a los 6 meses y se mantuvo a lo largo de todo el periodo de tratamiento.

Los resultados fueron consistentes cuando se realizó el análisis por distintos subgrupos, incluyendo el uso de macitentan en monoterapia o como terapia de combinación junto con inhibidores de la fosfodiesterasa o prostanoides orales o inhalados.

El componente de la variable principal en el que se observó una diferencia significativa con respecto a placebo fue morbilidad, principalmente a expensas del “empeoramiento de la HAP” (en el 24,4% de los pacientes tratados con macitentan 10 mg y en el 37,2% de los pacientes tratados con placebo), mientras que no hubo diferencias significativas en mortalidad.

También se observó una disminución estadísticamente significativa en el riesgo relativo de muerte u hospitalización por HAP como primer evento hasta el final del tratamiento (variable secundaria) del 50% con respecto a placebo, aunque la disminución fue debida principalmente a la reducción en las hospitalizaciones, sin que hubiera diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por HAP o por cualquier causa.

Macitentan 10 mg mostró una mejoría en la capacidad de ejercicio con respecto a placebo, aunque los resultados no pudieron considerarse estadísticamente concluyentes y su relevancia clínica resulta cuestionable.

Los resultados para el resto de variables que evaluaron los cambios en la sintomatología (clase funcional de la OMS, disnea, calidad de vida) y hemodinámicos (resistencia vascular pulmonar e índice cardíaco) fueron congruentes con los obtenidos para la variable principal.

En España, existen actualmente dos ARE autorizados: bosentan (autorizado en junio de 2002) y ambrisentan (autorizado en abril de 2009). Sitaxentan (otro ARE), fue retirado del mercado en 2011 por muertes por hepatotoxicidad.



Tanto bosentan como ambrisentan han demostrado eficacia en estudios que han utilizado la capacidad de ejercicio como variable principal [21,22], así como en parámetros secundarios sintomáticos, hemodinámicos y de tiempo de empeoramiento clínico en pacientes con HAP [23-26]. Macitentan es el primer ARE que ha demostrado superioridad frente a placebo en un estudio que ha incluido el mayor número de pacientes con HAP hasta la fecha (n=742) y que ha sido específicamente diseñado para evaluar el efecto sobre la morbimortalidad asociada a HAP (variable considerada clínicamente relevante [18]), estudiada como variable principal del estudio), aunque la reducción observada fue debida principalmente al componente de morbilidad, sin efectos significativos sobre la mortalidad. Los resultados de eficacia (incluyendo una mejoría en la clase funcional y una tendencia no significativa hacia una menor mortalidad frente a placebo) así como el perfil de seguridad, en general, son consistentes con los publicados con los otros ARE [27]. Por lo tanto, debido a la ausencia de estudios comparativos directos entre macitentan y los otros dos ARE autorizados, no puede concluirse que existan diferencias clínicas significativas en cuanto a eficacia y seguridad con respecto a ellos.

## CONCLUSIÓN

Macitentan es un antagonista de los receptores de endotelina que ha sido autorizado, a la dosis de 10 mg, en monoterapia o en combinación, para el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con hipertensión arterial pulmonar con clase funcional II-III de la OMS. En el ensayo clínico pivotal, macitentan ha mostrado eficacia en una población con HAP incluyendo HAP idiopática y hereditaria, asociada a enfermedades del tejido conectivo y asociada a cardiopatías congénitas simples corregidas en cuanto a la reducción del riesgo de empeoramiento clínico de la HAP. El perfil de seguridad parece similar al de otros ARE autorizados.

Debido a la ausencia de estudios comparativos entre ellos, no puede establecerse que existan diferencias en cuanto a eficacia y seguridad y se presenta como una alternativa más al resto de ARE ya autorizados.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

*Dado que no se han encontrado diferencias clínicamente relevantes entre la eficacia y seguridad del medicamento evaluado y sus alternativas, y una vez realizado el análisis económico, la elección entre ellos se basará fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

1. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal* 2012; 40:596-603.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115:343-9.
3. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219.

4. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41.
5. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53:1573-619.
6. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009; 120:992-1007.
7. Chan SY, Loscalzo J. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Cell Cardiol.* 2008; 44:14-30.
8. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al, Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension *J Am Coll Cardiol.* 2013 Dec 24;62(25 Suppl):D34-41.
9. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe RT et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: D42-50.
10. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al Treatment goals of Pulmonary Hypertension. *JACC* 2013; 62:D73-81.
11. Galié N, Corris PA, Frost A, Girgos RE, Granton J, Jing ZC, et al Updated treatment algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC* 2013; 62:D60-72.
12. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
13. Tracleer®. Ficha técnica autorizada. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000401/WC500041597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000401/WC500041597.pdf) [Acceso diciembre de 2013].
14. Volibris® Ficha técnica autorizada. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000839/WC500053065.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000839/WC500053065.pdf) [Acceso diciembre de 2013].
15. Ficha técnica de Opsumit. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002697/WC500160900.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf) [Acceso abril 2014]
16. Public summary of opinion on orphan designation. Macitentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Committee for Orphan Medicinal Products. 13 October 2011. EMA/COMP/635474/2011. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_designation/2011/10/WC500116527.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2011/10/WC500116527.pdf). [Acceso diciembre de 2013].
17. Assessment Report For Opsumit (Macitentan). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002697/WC500160900.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002697/WC500160900.pdf) [Acceso Abril 2014].
18. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. London, 22 October 2009. EMEA/CHMP/EWP/356954/2008. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500016686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500016686.pdf). [Acceso diciembre de 2013].



19. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809.369:809.
20. Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey. Manual and Interpretation Guide. Boston MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1993.
21. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate endpoint in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126: 349-56.
22. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? : A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1192–201.
23. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelinreceptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001; 358:1119-23.
24. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346:896-903.
25. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:529-35.
26. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117:3010-9.
27. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 2. Art. No.: CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.

## **GRUPO DE EXPERTOS**

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos en el Ámbito Hospitalario de Euskadi**

**Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid**

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica junto a la Fundación Española de Patología Respiratoria, el Grupo de HAP de la Sociedad Española de Cardiología y la Asociación Española de Hipertensión Arterial Pulmonar han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.