

College voor Zorgverzekeringen

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014043135

Datum 31 maart 2014
Betreft GVS rapport 14/09 macitentan (Opsumit®)

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.cvz.nl
info@cvz.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. J.E. de Boer
T +31 (0)20 797 85 23

Onze referentie

2014043135

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 10 februari 2014 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel macitentan (Opsumit®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. Het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling, inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Het weesgeneesmiddel macitentan behoort tot de farmacotherapeutische groep van endotheline-1-receptorantagonisten (ERA). Het is beschikbaar als tabletten 10 mg. Macitentan is als monotherapie of in combinatie, geïndiceerd voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III. Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie met idiopathische en erfelijke PAH, PAH gerelateerd aan bindweefselaandoeningen en PAH gerelateerd aan gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte. De aanbevolen dosis is 10 mg eenmaal oraal per dag.

Uitkomst beoordeling

Bij de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III heeft macitentan, als monotherapie of in combinatie (met andere middelen voor de behandeling van PAH), een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van bosentan.

Op basis van de criteria van onderlinge vervangbaarheid kan worden geconcludeerd dat macitentan als onderling vervangbaar met de twee overige beschikbare orale endotheline-1-receptorantagonisten, bosentan (Tracleer®) en ambrisentan (Volibris®), kan worden beschouwd, die zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A.

Op grond hiervan adviseren wij u macitentan op te nemen op bijlage 1A in cluster OC02KXA0 V, waarin opgenomen bosentan en ambrisentan. Als standaarddosering voor macitentan kan 10 mg worden gehanteerd.

Daarnaast adviseren wij u om aan de opname van macitentan in het GVS bijlage 2 voorwaarden te verbinden, overeenkomstig ambrisentan en bosentan met betrekking tot de toepassing bij pulmonale arteriële hypertensie.

**College voor
zorgverzekeringen**
Pakket

Uitsluitend voor een verzekerde die:

Datum
31 maart 2014

- a. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse II en die ambrisentan, bosentan, **macitentan**, sildenafil of tadalafil daarvoor krijgt voorgeschreven,
- b. lijdt aan pulmonale arteriële hypertensie New York Heart Association klasse III of IV en die krijgt voorgeschreven: één van de orale geneesmiddelen ambrisentan, bosentan, **macitentan**, sildenafil of tadalafil, of een combinatie van twee orale geneesmiddelen uit verschillende farmacologische groepen

Onze referentie
2014043135

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

GVS-rapport 14/09
macitentan (Opsumit[®])

Datum	31 maart 2014
Status	Definitief

Colofon

Volnummer	2014018592
Contactpersoon	M. van der Graaff +31 (0)20 797 88 92
Afdeling	Pakket
Uitgebracht aan	de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Bijlage(n)	1
Auteurs	dr. M. van der Graaff

Inhoud

1. Inleiding—1

1.1 Voorstel fabrikant—1

2. Beoordeling—3

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—3

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—4

2.3 Standaarddosis—4

3. Conclusie plaats in het GVS—5

Bijlage(n)

farmacotherapeutisch rapport macitentan (Opsumit®)

1. Inleiding

In de brief van 10 februari 2014 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren naar macitentan (Opsumit®).

1.1 Voorstel fabrikant

Het weesgeneesmiddel macitentan behoort tot de farmacotherapeutische groep van endotheline-1-receptorantagonisten (ERA). De beschikbare ERA zijn in de regeling zorgverzekering opgenomen op bijlage 1A in cluster OC02KXAO V. In dit cluster zijn de volgende twee ERA opgenomen: bostentan (Tracleer®) en ambrisentan (Volibris®). Macitentan kan als onderling vervangbaar beschouwd worden met de andere ERA in cluster OC02KXAO V. Voor macitentan wordt plaatsing op bijlage 1A van de Regeling zorgverzekering aangevraagd in cluster OC02KXAO V.

2. Beoordeling

Samenstelling en geregistreerde indicatie

- Samenstelling = macitentan 10 mg tablet
- Geregistreerde indicatie = macitentan, als monotherapie of in combinatie, is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III. Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie met idiopathische en erfelijke PAH, PAH gerelateerd aan bindweefselaandoeningen en PAH gerelateerd aan gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte.

Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie (PAH) zijn de volgende middelen in het GVS opgenomen: endotheline-1-receptorantagonisten bosentan (Tracleer®), en ambrisentan (Volibris®), drie prostacyclineanaloga iloprost (Ventavis®), epoprostenol (Flolan®), treprostinil (Remodulin®) en PDE5-remmer sildenafil (Revatio®) en tadalafil (Revatio®). Eerder is al vastgesteld dat de orale endotheline-1-receptorantagonisten en de prostacycline-analoga niet onderling vervangbaar zijn alleen al op grond van een verschil in toedieningsweg (CFH-rapport 02/14). Oraal sildenafil werd niet onderling vervangbaar beschouwd met oraal bosentan op grond van een mogelijk klinisch relevant verschil in eigenschappen (CFH-rapport 06/04). Sildenafil en tadalafil zijn als onderling vervangbaar beschouwd (CFH-rapport 10/15) en zijn ondergebracht in cluster OG04BEAO V op bijlage 1A. De twee beschikbare orale endotheline-1-receptorantagonisten bosentan en ambrisentan zijn ondergebracht in één cluster op bijlage 1A (cluster OC02KXAO V), omdat deze middelen als onderling vervangbaar beschouwd kunnen worden (CFH-rapport 08/20).

Voor de toetsing van de onderlinge vervangbaarheid, zal gezien het bovenstaande in dit rapport de endotheline-1-receptorantagonist macitentan worden vergeleken met bosentan. Voor details wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport over macitentan dat als bijlage hierbij gevoegd is.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied

Bosentan is geregistreerd voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) om de inspanningscapaciteit en de symptomen te verbeteren bij patiënten met WHO functionele klasse III. Werkzaamheid is aangetoond in:

- Primaire (idiopathische en erfelijke) PAH
- PAH secundair aan scleroderma zonder significante interstitiële longziekte
- PAH geassocieerd met aangeboren systemische-naar-pulmonale shunts en Eisenmenger-fysiologie.

De hoofdindicatie van bosentan is primaire pulmonale arteriële hypertensie WHO functionele klasse III (CFH-rapport 08/20). Omdat PAH WHO functionele klasse III vaker voorkomt dan WHO klasse II, is WHO klasse III de hoofdindicatie van macitentan.

Conclusie: Gezien het bovenstaande kan worden gesteld dat macitentan een gelijksoortig indicatiegebied heeft als bosentan.

Gelijke toedieningsweg

Macitentan en bosentan worden oraal toegepast.

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Beide middelen zijn met name bestemd voor toepassing bij volwassenen. Er is geen toedieningsvorm bestemd voor een specifieke leeftijdscategorie.

Conclusie: Macitentan en bosentan zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

Klinische relevante verschillen in eigenschappen

Gunstige effecten: In één placebo-gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek was macitentan effectiever dan placebo op de primaire uitkomstmaat ('tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit') en de belangrijke secundaire uitkomstmaat 6 minuten looptest (6MWT). Op basis van een indirecte vergelijking zijn de effecten van macitentan op de 6MWT vergelijkbaar met die van bosentan. Het is echter wel de vraag of het placebogecorrigeerde gemiddelde verschil van 22 meter in de 6 minuten looptest wel klinisch relevant is. Daarom is in de indicatie van macitentan niet vermeld dat het geneesmiddel een effect heeft op de inspanningstolerantie. Dit is in overeenstemming met de indicatie bij bosentan. Door verschillen in definitie zijn de resultaten van de uitkomstmaat 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit' niet vergelijkbaar tussen macitentan en bosentan. Na 2 jaar was ~11% van de patiënten die behandeld waren met macitentan overleden en 8 tot 11% van de patiënten die behandeld waren met bosentan. Bij beide middelen is het is nog niet bewezen dat ze een effect hebben op de overleving.

Ongunstige effecten: Zeer vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met macitentan zijn nasofaryngitis, bronchitis, anemie en hoofdpijn. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van macitentan vergelijkbaar met dat van bosentan. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

Conclusie: Tussen macitentan en bosentan bestaan geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Op basis van bovenstaande criteria kan worden geconcludeerd dat macitentan als onderling vervangbaar met bosentan kan worden beschouwd.

2.3 **Standaarddosering**

Er is geen DDD vastgesteld voor macitentan. De aanbevolen dosering is 10 mg 1 dd. Dit is tevens de standaarddosering.

3 Conclusie

Op grond van bovenstaande overwegingen kan macitentan als onderling vervangbaar worden beschouwd met bosentan. Macitentan kan daarom worden opgenomen in het cluster van bosentan en ambrisentan (OC02KXAO V) met een standaarddosering van 10 mg.

Farmacotherapeutisch rapport macitentan (Opsumit®) bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO klasse II tot III

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel macitentan (Opsumit®; een endotheline-1-receptorantagonist). Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met bosentan (eveneens een endotheline-1-receptorantagonist). Hierbij is zij tot onderstaande conclusie gekomen.

- Bij de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III heeft macitentan, als monotherapie of in combinatie (met andere middelen voor de behandeling van PAH), een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van bosentan.

Geneesmiddel. Macitentan 10 mg tablet.

Geregistreerde indicatie. "Macitentan, als monotherapie of in combinatie, is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III. Werkzaamheid is aangetoond in een PAH-populatie met idiopathische en erfelijke PAH, PAH gerelateerd aan bindweefselaandoeningen en PAH gerelateerd aan gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte".

Dosering. 10 mg 1 dd.

Werkingsmechanisme. Macitentan is een endothelinereceptorantagonist, actief voor zowel ET_A- als ET_B-receptoren. In vitro is macitentan ongeveer 100 maal selectiever voor ET_A in vergelijking met ET_B. Macitentan vertoont een hoge affiniteit en langdurige bezetting van de ET-receptoren in humane gladde spiercellen van de longarterie. Dit voorkomt endotheline-gemedieerde activering van tweede boodschappersystemen die leidt tot vasoconstrictie en proliferatie van de gladde spiercellen.

Bijzonderheden. Macitentan is geregistreerd als een weesgeneesmiddel. De behandeling mag alleen worden ingesteld en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van PAH. Verder wordt de effectiviteit van macitentan op dit moment bestudeerd bij patiënten met systemische sclerosis en bij patiënten met recidiverend glioblastoom.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In één placebo-gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek was macitentan effectiever dan placebo op de primaire uitkomstmaat ('tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit') en de belangrijke secundaire uitkomstmaat 6 minuten looptest (6MWT). Op basis van een indirecte vergelijking zijn de effecten van macitentan op de 6MWT vergelijkbaar met die van bosentan. Het placebocorrigeerde gemiddelde verschil van 22 meter in de 6 minuten looptest is niet klinisch relevant. In de SmPC staat dan ook niet vermeld dat macitentan een effect heeft op de inspanningstolerantie. Ook in de SmPC van bosentan staat niet vermeld dat het middel een effect heeft op de inspanningstolerantie. Door verschillen in definitie zijn de resultaten van de uitkomstmaat 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit' niet vergelijkbaar tussen macitentan en bosentan. Na 2 jaar was ~11% van de patiënten die behandeld waren met macitentan overleden en 8 tot 11% van de patiënten die behandeld waren met bosentan. Bij beide middelen is het is nog niet bewezen dat ze een effect hebben op de overleving.

Ongunstige effecten. Zeer vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met macitentan zijn nasofaryngitis, bronchitis, anemie en hoofdpijn. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van macitentan vergelijkbaar met dat van bosentan. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

Ervaring. De ervaring met macitentan is beperkt en die met bosentan is ruim.

Toepasbaarheid. Macitentan is even breed toepasbaar als bosentan.

Gebruiksgemak. Het gebruiksgemak van macitentan is vergelijkbaar met dat van (oraal) bosentan.

Eindconclusie therapeutische waarde. Bij de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III heeft macitentan, als monotherapie of in combinatie (met andere middelen voor de behandeling van PAH), een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van bosentan.

1. Aandoening

Onstaanswijze.

Chronische pulmonale hypertensie gaat gepaard met structurele en functionele veranderingen in endotheelcellen, gladde spiercellen en fibroblasten van pulmonale vaten (vasculaire remodelering) en de rechter ventrikel van het hart. Het evenwicht tussen de verschillende bloedvatvernauwende stoffen (waaronder endotheline) en bloedvatverwijdende stoffen zijn verstoord. Een vorm van chronische pulmonale hypertensie is pulmonale arteriële hypertensie (PAH).¹ Pulmonale arteriële hypertensie wordt gedefinieerd als een gemiddelde verhoogde (bloed)druk in de arteria pulmonalis van > 25 mm Hg in rust.² Het wordt verder onderscheiden in: een vorm waarbij de oorzaak onbekend is ('idiopathisch', primaire vorm), een familiale vorm, een vorm tgv expositie aan geneesmiddelen of toxines, persisterende pulmonale hypertensie van de pasgeborene (PPHN) en vormen die gerelateerd zijn aan andere aandoeningen zoals bindweefselziekten, HIV-infectie, portale hypertensie, congenitale hartziekten.

Symptomen.

De symptomen van pulmonale arteriële hypertensie komen voornamelijk voort uit hartfalen en zijn dyspneu en/of vermoeidheid, pijn op de borst, duizeligheid, (bijna) flauwvallen, oedeem en palpitations. Afhankelijk van de ernst kunnen deze symptomen optreden bij normale lichamelijke inspanning (WHO klasse II), bij minimale lichamelijke inspanning (WHO klasse III) of in rust (WHO klasse IV). Bij de zeer ernstig zieke patiënten (WHO klasse IV) is duidelijk sprake van rechtszijdig hartfalen. Verder kunnen bij patiënten trombo-embolische processen voorkomen.^{1,2}

Prevalentie/incidentie.

Pulmonale arteriële hypertensie komt zelden voor. De incidentie ligt tussen de 1 en 2 per miljoen inwoners per jaar.³ Van de patiënten met pulmonale arteriële hypertensie heeft op het moment van de diagnose circa 24% en 63% WHO klasse II en III.⁴

Ernst.

De prognose van onbehandelde patiënten is o.a. afhankelijk van de WHO klasse. Onbehandeld hebben patiënten met een WHO klasse I of II een mediane overlevingsduur van 59 maanden, patiënten met klasse III een mediane overlevingsduur van 32 maanden en patiënten met klasse IV een mediane overlevingsduur van 6 maanden.³

Behandeling.

Patiënten met pulmonale arteriële hypertensie WHO-klasse II tot IV worden o.a. behandeld met PAH geregistreerde middelen. Het doel van de behandeling is de verbetering van de kwaliteit van leven, de remming van de progressie van de ziekte en het voorkomen van een longtransplantatie. In Nederland zijn de volgende middelen beschikbaar voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie: twee endotheline-1-receptorantagonisten (oraal bosentan en ambrisentan), twee fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmers (oraal sildenafil en tadalafil) en drie prostacycline-analoga (intraveneus epoprostenol, subcutaan treprostinil en iloprost inhalatievloeistof). Voor de behandeling van de symptomen van pulmonale arteriële hypertensie worden antitrombotica en, indien er sprake is van hartfalen, diuretica en digoxine ingezet. Ook kunnen patiënten behandeld worden met calcium blokkers. Verder kan zuurstoftoediening wordt toegepast voor het verlichten van symptomen.³ Indien geneesmiddelen onvoldoende effectief zijn, dan kan een longtransplantatie in aanmerking komen.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Macitentan, als monotherapie of in combinatie, is geïndiceerd voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse II tot III. Voor de plaatsbepaling van macitentan wordt uitgegaan van de behandeling, die volgens de richtlijn wordt gezien als eerstekeusbehandeling.

De Europese richtlijn "Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension" (2009) geeft het volgende aan voor de therapiekeuze:

- Bij PAH II is het meeste bewijs geleverd voor de middelen ambrisentan, bosentan en sildanifil. Tweede keus (qua onderbouwing) is tadalafil.

- Bij PAH III is het meeste bewijs geleverd voor de middelen ambrisentan, bosentan, sildenafil, intraveneus epoprostenol en iloprost inhalatievloeistof. Daarna volgen tadalafil en subcutaan treprostinil.

In de richtlijn wordt geen volgorde voor de therapiekeuze aanbevolen.²

Macitentan is, net als bosentan en ambrisentan, een endotheline-1-receptorantagonist. In 2008 concludeerde de CFH dat ambrisentan een gelijke therapeutische waarde heeft als bosentan bij PAH WHO klasse II en III.⁵ Gezien de gegevens in de Europese richtlijn, overeenkomstig werkingmechanisme en de conclusie van de CFH dat ambrisentan een gelijke therapeutische waarde heeft als (oraal) bosentan, wordt in dit rapport (oraal) macitentan alleen vergeleken met (oraal) bosentan bij de indicatie pulmonale arteriële hypertensie WHO klassen II tot III.

2b Relevante uitkomstmaten

De EMA richtlijn⁶ geeft aan dat de aanbevolen primaire uitkomstmaat bij pulmonale arteriële hypertensie is: 'tijd tot klinische verslechtering'. Andere (belangrijke) uitkomstmaten zijn volgens de EMA richtlijn:

- inspanningstolerantie (6-minuten loopafstand);
- kwaliteit van leven;
- hemodynamische parameters (met name bij onderzoeken met kinderen).

In de SERAPHIN studie waarin de effectiviteit van macitentan is bepaald, was 'tijd tot klinische verslechtering' gedefinieerd als: overlijden, atriale septosomie, longtransplantatie, instelling van intraveneuze of subcutane prostanoiden, of een andere verergering van PAH. Andere verergering van PAH werd gedefinieerd als de aanwezigheid van elk van de drie volgende omstandigheden: een aanhoudende afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand met tenminste 15% t.o.v. de uitgangssituatie, verergering van PAH-verschijnselen (verergering van WHO functionele klasse of rechtszijdig hartfalen) en de noodzaak voor een nieuwe behandeling voor PAH.⁷

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van Medline, Embase en Cochrane op 10 februari 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: macitentan, Opsumit, bosentan, (pulmonary arterial hypertension*), PAH. Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1 en 2 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1^e auteur en jaar van publicatie [ref]</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence) [ITT/PP]</i>	<i>N</i>	<i>patiënten kenmerken</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-up duur</i>	<i>(co-)primaire uitkomstmaat</i>	<i>kans op vertekening</i>
Pulido et al, 2013 ⁷	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) SERAPHIN	742	lft. ≥ 12 jaar; PAH WHO klasse II (52%), III (46%) en IV (2%)	- macitentan (3 mg/d) - macitentan (10 mg/d) - placebo	max. 3 jaar	- tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit ^a	
	ITT						
Channick et al, 2001 ⁸	dubbelblind, gerandomiseerd, klinisch onderzoek (B) AC-052-351	32	PAH WHO klasse III (100%)	- bosentan (250 mg/d; na 4 wk 500 mg/d) - placebo	max. 28 wk	- 6MWT (na 12 weken)	-ja; uitgevoerd in 1 centrum
	ITT						
Rubin et al, 2002 ⁹	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) BREATHE-1	213	lft. ≥ 12 jaar; PAH WHO klasse III (92%) en IV (8%)	- bosentan (125 mg/d; na 4 wk 250 mg/d) - bosentan (250 mg/d; na 4 wk 500 mg/d) - placebo	max. 28 wk	- 6MWT (na 16 weken)	
	PP						
Galiè et al, 2008 ¹⁰	dubbelblind, gerandomiseerd, fase III, klinisch onderzoek (A2) EARLY	185	lft. ≥ 12 jaar; PAH WHO klasse II	- bosentan (125 mg/dag; na 4 wk 250 mg/d) - placebo	6 mnd	- 6MWT (na 6 maanden) - pulmonale vaatweerstand	
	ITT						

^a Gedefinieerd als overlijden, atriale septosomie, longtransplantatie, instelling van intraveneuze of subcutane prostanoiden, of een andere verergering van PAH. Andere verergering van PAH werd gedefinieerd als de aanwezigheid van elk van de drie volgende

omstandigheden: een aanhoudende afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand met tenminste 15% t.o.v. de uitgangssituatie, verergering van PAH-verschijnselen (verergering van WHO functionele klasse of rechtszijdig hartfalen) en de noodzaak voor een nieuwe behandeling voor PAH.

6MWT= "6 minute walk test"; PAH = pulmonale arteriële hypertensie

Tabel 2. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel [ref]	uitgevende instantie
Assessment report for macitentan ³	EMA, Londen
Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension ²	European Society of Cardiology; European Respiratory Society

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van macitentan is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Omdat de macitentan 3 mg tablet in Nederland niet geregistreerd is, zijn alleen de resultaten van de behandeling met macitentan 10 mg in dit rapport beschreven. Verder is in dit rapport de effectiviteit van macitentan alleen vergeleken met de standaard onderhoudsdosering van bosentan (125 mg tweemaal daags).

3a Gunstige effecten

Evidentie

3a1 Gunstige effecten van macitentan

De EMA beoordeelde de werkzaamheid van macitentan op basis van de resultaten van één fase III gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek (*SERAPHIM*).⁷ In totaal werden 242 patiënten behandeld met macitentan 10 mg/dag en 250 patiënten met placebo. De mediane behandelduur was 115 weken (~2,2 jaar). Het primaire eindpunt van de studie was 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit'.¹ Alle voorvallen werden bevestigd door een onafhankelijke commissie die was geblindeerd voor de toegewezen behandeling. Verder was in de studie de grens voor significantie verlaagd (naar een p-waarde van 0,025), omdat in de studie twee verschillende doseringen (3 en 10 mg) werden getest t.o.v. placebo.

De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten was 46 jaar (spreiding 12-85), 77% van de deelnemers was vrouw en 64% gebruikte een ander middel voor de behandeling van PAH (61% fosfodiësterase type 5-remmers en 5% orale of inhalatie prostacycline-analoga). De meest voorkomende etiologie was idiopathische PAH (55%), gevolgd door PAH als gevolg van bindweefselaandoening (31%), PAH gerelateerd aan gecorrigeerde eenvoudige congenitale hartziekte (8%), PAH met andere etiologie (geneesmiddelen en toxinen en HIV; 4%) en erfelijke PAH (2%).

Met de behandeling met macitentan werd een relatieve risicoreductie van 45% bereikt t.o.v. placebo ten aanzien van de primaire uitkomstmaat 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit' (HR = 0,55; 97,5% betrouwbaarheidsinterval (BI): 0,39-0,76) (tabel 3). Het effect werd met name gedreven door een reductie in het eindpunt 'andere verergering van PAH'. Het behandel-effect werd al na circa 6 maanden bereikt en hield daarna aan. Verder was het effect consistent voor verschillende subgroepen. Het aantal sterfgevallen leek echter vergelijkbaar in de twee studie-armen (35 met macitentan vs 44 met placebo). Er was geen statistisch significant verschil in de overlevingsduur (HR = 0,77; 97,5% BI: 0,46-1,28). T.o.v. placebo resulteerde de behandeling met macitentan wel in een statistisch significante toename van het gemiddeld aantal meters dat binnen 6 minuten werd afgelegd (gemiddeld met = 22,0 meter (97,5% BI: 3,2 tot 40,8)) en op andere symptomatische eindpunten (tabel 3). Er was geen statistisch significant verschil in de gelopen afstand tussen patiënten die alleen macitentan kregen (mediaan = 13 meter; 95% BI: -5 tot 31 meter) en patiënten die werden behandeld met macitentan en andere PAH geneesmiddel(en) (mediaan = 15 meter; 95% BI: 2 tot 30 meter).

3a2 Gunstige effecten van bosentan

De effectiviteit van bosentan is bepaald in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (*AC-052-351*⁸ en *BREATHE-1*⁹ bij patiënten met voornamelijk PAH WHO klasse III en *EARLY* bij patiënten met PAH WHO klasse II¹⁰).

¹ Gedefinieerd als overlijden, atriale septosomie, longtransplantatie, instelling van intraveneuze of subcutane prostanoiden, of een andere verergering van PAH. Andere verergering van PAH werd gedefinieerd als de aanwezigheid van elk van de drie volgende omstandigheden: een aanhoudende afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand met tenminste 15% t.o.v. de uitgangssituatie, verergering van PAH-verschijnselen (verergering van WHO functionele klasse of rechtszijdig hartfalen) en de noodzaak voor een nieuwe behandeling voor PAH.

In de EARLY studie werden patiënten gedurende 4 weken behandeld met bosentan 62,5 mg tweemaal daags gevolgd door een behandeling van 6 maanden met bosentan 125 mg tweemaal daags (n=93) of gedurende de gehele follow-up duur met placebo (n=92). De meeste deelnemende patiënten waren niet eerder voor PAH behandeld. De gemiddelde leeftijd van alle patiënten was 45 jaar en 70% van de deelnemers was vrouw. De meest voorkomende etiologie was idiopathische PAH (~61%), gevolgd door PAH als gevolg van bindweefselaandoening (~18%), PAH gerelateerd aan congenitale hartziekte (~17%) en PAH met andere etiologie (HIV; ~4%).

Behandeling met bosentan resulteerde in een mindere mate van klinische verslechtering (symptomatische progressie, ziekenhuisopname voor PAH en overlijden) t.o.v. placebo (proportionele risicoverlaging van 77%; 95% BI: 20%-94%).¹⁴ Verder leidde behandeling met bosentan tot een niet statistisch significante toename van het gemiddeld aantal meters dat binnen 6 minuten werd afgelegd (gemiddeld met 19,1 meter; 95% BI: -3,6 tot 41,8) (tabel 3). Van de 185 geïncludeerde patiënten deden 157 patiënten mee aan een open-label fase van de extensiestudie. In de extensiestudie was de mediane behandelduur 51,4 maanden. Aan het einde van de studie had 18,4% van de patiënten een verbetering in WHO klasse en 22% een verslechtering in WHO klasse. Na twee jaar was 92,4% van de patiënten nog in leven en na 3 jaar 90,1% en na 4 jaar 84,8% nog in leven.¹¹

Tabel 3. Gunstige effecten van macitentan en bosentan in placebogecontroleerd, gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met PAH

	studie Pulido et al. ⁷			studie Galie et al. ¹⁰		
	PAH WHO klasse II en III			PAH WHO klasse II		
	macitentan 10 mg (n = 242)	placebo (n = 250)	HR of verschil (97,5% BI) of p-waarde	bosentan 250 mg (n = 93)	placebo (n = 92)	proportionele risicoverlaging, verschil (95% BI) of p-waarde
<i>Primaire eindpunt</i>						
aantal patiënten met eerste voorval van morbiditeit of mortaliteit ^a (%)	76 (31,4%)	116 (46,4%)	0,55 (0,39-0,76)			
<i>Secundaire eindpunten</i>						
% patiënten met andere verergering van PAH	24,4%	37,2%	geen data			
% patiënten met symptomatische progressie van PAH ^b na ~6 mnd mortaliteit	35 (14,5%)	44 (17,6%)	0,77 (0,46-1,28)	3% na 2 jaar: 7,6% na 3 jaar: 9,9% na 4 jaar: 15,2%	14% geen data	77% (20-94) geen data
gemiddeld aantal meters in 6MWT ^c baseline ± SD toename na ~6 mnd ± SD of (95% BI)	363±111 12,5±83,5	352±93 -9,4±101	22,0 (3,2-40,8)	438±86 11,2 (-4,6 tot 27,0)	431±91 -7,9 (-24,3 tot 8,5)	19,1 (-3,6 tot 41,8)
% patiënten met verbetering van WHO klasse na 6 mnd	22%	13%	0,008			
% patiënten met verslechtering van WHO klasse na ~6 mnd				3%	13%	0,03
% patiënten met verbeterde kwaliteit van leven (SF-36)	geen data	geen data	<0,05	57%	38%	0,02

BI = betrouwbaarheidsinterval; SD = standaard deviatie

^a Gedefinieerd als overlijden, atriale septosomie, longtransplantatie, instelling van intraveneuze of subcutane prostanoiden, of een andere verergering van PAH. Andere verergering van PAH werd gedefinieerd als de aanwezigheid van elk van de drie volgende omstandigheden: een aanhoudende afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand met tenminste 15% t.o.v. de uitgangssituatie, verergering van PAH-verschijnselen (verergering van WHO functionele klasse of rechtszijdig hartfalen) en de noodzaak voor een nieuwe behandeling voor PAH.

^b Gedefinieerd als een aanhoudende afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand van tenminste 10% t.o.v. de uitgangssituatie, aanhoudende afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand met tenminste 5% t.o.v. de uitgangssituatie en toename van ≥ 2 punten in Borg dyspneu index of verergering van PAH-verschijnselen (rechtszijdig hartfalen).

^c Dit was een van de twee primaire uitkomstmaten in de studie van Galie et al.

Verder werd de effectiviteit van bosentan in twee gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studies bepaald bij patiënten met WHO klasse III PAH. Het primaire eindpunt in de studies was de gelopen afstand in 6 minuten na 12 weken of 16 weken. In de AC-052-351 studie was de uitgangswaarde van de 6MWT 360 meter (SD = 86) in de bosentan-arm en 355 meter (SD = 82) in de placebo-arm.⁸ In de BREATHE-1 studie was de uitgangswaarde van de 6MWT 330 meter (SD = 74) in de bosentan-arm en 334 meter (SD = 76) in de placebo-arm.⁹ In de BREATHE-1 studie werden de resultaten van de onderhoudsdosering van 125 mg of 250 mg niet apart weergegeven. In beide studie resulteerde de behandeling in een significante toename van de gelopen afstand (placebogecontroleerde toename van 76 meter⁸ (95% BI: 12-139) met een onderhoudsdosering van 250 mg en van 44 meter⁹ (95% BI: 21-67) met een onderhoudsdosering van 125 of 250 mg).

Van de 245 geïncludeerde patiënten deden 169 patiënten mee aan een open-label fase van de extensiestudie. Na 1 jaar was 4% van de patiënten en na 2 jaar 11% van de patiënten overleden.¹²

Discussie.

Op basis van een indirecte vergelijking zijn de effecten van macitentan op de 6MWT vergelijkbaar met die van bosentan, aangezien de betrouwbaarheidsintervallen elkaar overlappen. Een indirecte vergelijking tussen de effectiviteit van macitentan en bosentan wordt echter bemoeilijkt door verschillen in studieopzet (o.a. verschil in follow-up duur) en studiepopulatie (o.a. verschil in ernst van de ziekte (WHO klasse)). T.o.v. placebo resulteerde de behandeling met macitentan in gemiddelde toename van 22 meters in de 6 minuten looptest. Dit verschil is niet klinisch relevant. Daarbij werd de cut-off ($p=0,001$) voor significantie niet behaald {bladzijde 69 en 98 van de EPAR}. De EMA heeft besloten, in overleg met de fabrikant, dat in de indicatie niet vermeld zal worden dat macitentan een effect heeft op de inspanningstolerantie.³ Dit is in overeenstemming met de indicatie van bosentan.

Verder werd met macitentan een risicoreductie van 45% bereikt t.o.v. placebo ten aanzien van de primaire uitkomstmaat 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit'. Deze uitkomstmaat is minder goed bestudeerd bij bosentan. De behandeling met macitentan resulteerde echter niet in een statistisch significante verlenging van de overlevingsduur t.o.v. placebo. Hierdoor zijn er twijfels ontstaan of met een behandeling met macitentan de overlevingsduur wel verlengd wordt bij patiënten met PAH WHO klasse II tot III. Er is echter ook geen bewijs dat bosentan de overlevingsduur kan verlengen. Na 2 jaar was ~11% van de patiënten die behandeld waren met macitentan overleden en ~8 tot 11% van de patiënten die behandeld waren met bosentan.

Macitentan verbetert, net als bosentan, de symptomen van de ziekte. Ook vertraagt macitentan de progressie van de ziekte. De resultaten van deze uitkomstmaat zijn alleen slecht vergelijkbaar tussen macitentan en bosentan door verschillen in definitie van progressie van PAH (bv. afname van de bij de 6MWT afgelegde afstand met tenminste 15% t.o.v. een afname met tenminste 10%) en het moment waarop de resultaten werden gemeten (einde van de follow-up t.o.v. na 6 maanden).

Macitentan is verder alleen geregistreerd voor de behandeling van volwassenen. In de *SERAPHIN* studie was er namelijk de trend dat de resultaten van de behandeling bij de 20 niet-volwassenen (12-18 jaar) minder gunstig waren dan bij volwassenen.³ In totaal stopte 70% van de 12-18 jarige met de behandeling vanwege progressie van de ziekte t.o.v. 21-30% van de volwassenen.

Één van de exclusiecriteria in de *SERAPHIN* studie was niet-gecorrigeerde en/of gecompliceerde congenitale hartziekte. Daarom staat bij de indicatie vermeld dat de werkzaamheid van macitentan is aangetoond bij PAH gerelateerd aan *gecorrigeerde eenvoudige* congenitale hartziekte.

Conclusie.

In één placebo-gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek was macitentan effectiever dan placebo op de primaire uitkomstmaat ('tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit') en de belangrijke secundaire uitkomstmaat 6 minuten looptest (6MWT). Op basis van een indirecte vergelijking zijn de effecten van macitentan op de 6MWT vergelijkbaar met die van bosentan. Het placebo gecorrigeerde gemiddelde verschil van 22 meter in de 6 minuten looptest is niet klinisch relevant. In de SmPC staat dan ook niet vermeld dat macitentan een effect heeft op de inspanningstolerantie. Ook in de SmPC van bosentan staat niet vermeld dat het middel een effect heeft op de inspanningstolerantie. Door verschillen in definitie zijn de resultaten van de uitkomstmaat 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit' niet vergelijkbaar tussen macitentan en bosentan. Na 2 jaar was ~11% van de patiënten die behandeld waren met macitentan overleden en 8 tot 11% van de patiënten die behandeld waren met bosentan. Bij beide middelen is het is nog niet bewezen dat ze een effect hebben op de overleving.

3b Ongunstige effecten

Evidentie.

3b1 Ongunstige effecten van macitentan

In de *SERAPHIN* studie zijn de ongunstige effecten van macitentan bestudeerd. De gemiddelde behandelduur met macitentan 10 mg bedroeg 103,9 weken. Zeer vaak voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis, bronchitis, anemie en hoofdpijn (tabel 4). In de *SERAPHIN* studie waren de meest gemelde ongunstige effecten (die voorkwamen bij ten minste 1% van de patiënten en met een frequentie van ten minste 0,5% meer dan bij placebo) gedurende de behandeling met macitentan 10 mg: infectie van de bovenste luchtwegen (15,3% vs. 13,3%), nasofaryngitis (14,0% vs. 10,4%), hoofdpijn (13,6% vs. 8,8%), anemie (13,2% vs. 3,2%), bronchitis (11,6% vs. 5,6%) en hemoglobine ≤ 8 g/dl (4,3% vs.

0,4%). De behandeling met macitentan 10 mg ging t.o.v. de uitgangswaarde gepaard met een gemiddelde daling van het hemoglobinegehalte van 1 g/dl, daling van de gemiddelde leukocytentelling van $0,7 \times 10^9/l$ en daling van de gemiddelde trombocytentelling van $6 \times 10^9/l$ t.o.v. placebo. De meeste ongunstige effecten werden geclassificeerd als mild tot matig. In totaal stopte 13,6% in de macitentan 10 mg-arm en 10,7% in de placebo-arm met de behandeling vanwege een ongunstig effect.

Tabel 4. Ongunstige effecten van macitentan en bosentan

	<i>macitentan</i>	<i>bosentan</i>
Zeer vaak ($\geq 10\%$)	nasofaryngitis, bronchitis, anemie en hoofdpijn	hoofdpijn, afwijkende leverfunctietest, oedeem ^a en vochtretentie ^a
Vaak ($\geq 1- < 10\%$)	faryngitis, influenza, hypotensie ^a	anemie, afname hemoglobine, overgevoelighedsreacties, blozen, gastro-oesofageale refluxziekte, diarree, erytheem, syncope ^a , palpitaties ^a , hypotensie ^a
Ernstig		levercirrose en leverfalen ^b

^a Deze soort reacties kunnen tevens verband houden met de onderliggende ziekte

^b In de postmarketingperiode werden zeldzame gevallen van onverklaarbare levercirrose gerapporteerd na langdurige behandeling met bosentan bij patiënten met meerdere comorbiditeiten en behandeling met geneesmiddelen. Er zijn tevens zeldzame meldingen van leverfalen geweest.

3b2 Ongunstige effecten van bosentan

Bosentan is bestudeerd in 20 placebogecontroleerde studies, voor uiteenlopende therapeutische indicaties. Er werden in totaal 2486 patiënten behandeld met bosentan in dagelijkse doseringen van 100 mg tot 2000 mg. De meest gemelde ongunstige effecten (die voorkwamen bij ten minste 1% van de patiënten en met een frequentie van ten minste 0,5% meer dan bij placebo) waren hoofdpijn, oedeem/vochtretentie, afwijkende leverfunctietest en anemie/afname van hemoglobine. Gedurende de postmarketingperiode zijn zeldzame gevallen van onverklaarbare levercirrose gerapporteerd na langdurige behandeling. Tevens zijn er zeldzame meldingen geweest van leverfalen.

Discussie.

De EMA concludeerde dat het veiligheidsprofiel van macitentan gunstig was en dat het profiel over het algemeen vergelijkbaar is met die van de endotheline-1-receptorantagonisten (bosentan, ambrisentan).³

In de *SERAPHIN* studie was het percentage patiënten met verhoogde leveraminotransferasen (aspartaataminotransferase (ASAT) en/of alanineaminotransferase (ALAT)) $> 3 \times$ de bovengrens van normaal (ULN) iets lager in de macitentan 10 mg-arm (3,4%) dan in de placebo-arm (4,5%). Het percentage patiënten met verhoogde leveraminotransferasen is vergelijkbaar met het percentage (3,6%) dat gevonden is in studies waarin de effectiviteit van ambrisentan is bepaald en lager dan het percentage (11-14%) dat gevonden is in studies waarin de effectiviteit van bosentan 250 mg is bepaald. Het percentage patiënten met verhoogde leveraminotransferasen $> 5 \times$ ULN lijkt wel iets hoger in de macitentan 10 mg-arm (2,5%) dan in de placebo-arm (2,0%). Een verhoogd risico op leverschade met macitentan kan mede daardoor niet worden uitgesloten.³

Het is onduidelijk welke ernstige bijwerkingen het vaakst voorkomen tijdens de behandeling met macitentan. In de EPAR staat namelijk dat de vaakst gerapporteerde ernstige gebeurtenissen verergering PAH en rechtszijdig hartfalen waren.³ Deze effecten zijn echter zeer waarschijnlijk het gevolg van progressie van de ziekte.

Verder staat in de EPAR dat meer patiënten in de macitentan 10 mg-arm menstruele problemen meldde dan in de placebo-arm (5,1% versus 1,1%). Mogelijk dat dit is gekomen door een ongelijke verdeling van de uitgangswaarden, maar een causaal verband kan niet worden uitgesloten.³

Conclusie.

Zeer vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met macitentan zijn nasofaryngitis, bronchitis, anemie en hoofdpijn. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van macitentan vergelijkbaar met dat van bosentan. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst.

3c1 Ervaring

Tabel 6. Ervaring met macitentan en vergeleken behandeling

	macitentan	bosentan
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	X (2013)	
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		X (2002)

Conclusie.

De ervaring met macitentan is beperkt en die met bosentan is ruim.

3c2 Toepasbaarheid^{13,14}

Contra-indicaties: Macitentan en bosentan zijn gecontraïndiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, patiënten met uitgangswaarden van leveraminotransferasen (ASAT en/of ALAT) > 3 x ULN, bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen betrouwbare anticonceptie toepassen en bij zwangere vrouwen. Daarnaast is macitentan gecontraïndiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven en bosentan bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis en bij gelijktijdig gebruik van cyclosporine A.

Specifieke groepen: Macitentan wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matig ernstige leverfunctiestoornis, patiënten met ernstige anemie en patiënten die een dialyse ondergaan, omdat er geen klinische ervaring is met het gebruik bij deze groepen patiënten. Verder kan bij patiënten met nierfunctiestoornissen tijdens de behandeling met macitentan sprake zijn van een verhoogd risico op hypotensie en anemie. Daarom moet de controle van bloeddruk en hemoglobinegehalte worden overwogen. Voorzichtigheid is verder geboden bij de behandeling van patiënten ouder dan 75 jaar, omdat er beperkte ervaring is met het gebruik van macitentan bij deze groep patiënten. Verder wordt bosentan niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

Interacties: Bij het metabolisme van macitentan en zijn metabolieten speelt CYP3A4 een grote rol en leveren CYP2C8, CYP2C9 en CYP2C19 een bijdrage.³ Voorzichtigheid is geboden wanneer macitentan gelijktijdig wordt toegediend met krachtige CYP3A4-remmers (bv. ketoconazol). Verder dient de combinatie van macitentan en een krachtige CYP3A4-inductor (bv. rifampicine) te worden vermeden. Bosentan induceert en wordt gemetaboliseerd door CYP2C9 en CYP3A4. Gelijktijdig toedienen van bosentan en sterke CYP3A4-remmer (bv. ritonavir) of sterke CYP2C9-remmer (bv. voriconazole) wordt niet aanbevolen. Verder dient men bij gelijktijdig gebruik met CYP3A4 of CYP2C9-substraten rekening te houden met de mogelijke verminderde werkzaamheid van het geneesmiddel dat gemetaboliseerd wordt door CYP2C9 en CYP3A4. De dosering van deze geneesmiddelen dient wellicht te worden aangepast of dient te worden beëindigd bij de start van de behandeling met bosentan. Wanneer bosentan wordt gecombineerd met antiretrovirale geneesmiddelen is het mogelijk dat het langetermijnrisico op hepatotoxiciteit en hematologische bijwerkingen toeneemt. Dit effect is met name gerelateerd aan het inducerende effect van bosentan op CYP450. Verder is gelijktijdig gebruik met cyclosporine gecontraïndiceerd en wordt de combinatie met tacrolimus en sirolimus niet aangeraden, omdat deze middelen de plasmaconcentratie van bosentan kunnen verhogen door zeer waarschijnlijk inhibitie van transporteiwit-gemedieerde opname in hepatocyten. Verder is er een verhoogd risico op toename van het aantal leveraminotransferasen bij gelijktijdig gebruik met glibenclamide (een remmer van de galzuuruitscheidingspomp). Het combineren van bosentan (eveneens een remmer van de galzuuruitscheidingspomp) en glibenclamide wordt afgeraden.

Waarschuwingen en voorzorgen: Voor de aanvang van de behandeling met macitentan en bosentan moeten leveraminotransferasewaarden worden gemeten. Verder moeten patiënten gecontroleerd worden op verschijnselen van leverschade en zijn maandelijks controles van ALAT en ASAT aanbevolen (en verplicht bij de behandeling met bosentan). De behandeling dient te worden gestaakt bij klinische verschijnselen van leverbeschadiging (bv. geelzucht). En in het geval van macitentan bij aanhoudende, onverklaarbare, klinisch relevante verhogingen van aminotransferasen of als verhoging gepaard gaat met een stijging van bilirubine > 2 x ULN. Bij bosentan kan bij verhoogde aminotransferase waarden (>3 en ≤ 5 ULN; na bevestiging in een tweede test) besloten worden om de behandeling voort te zetten met een lagere dosis. Hervatting van de behandeling met macitentan en bosentan kan overwogen worden zodra de leverwaarden bij patiënten die niet eerder klinische verschijnselen van leverbeschadiging hebben gehad, binnen de normale waarden vallen. Bij de besluitvorming wordt het inwinnen van het advies van een hepatoloog aangeraden. Verder wordt aanbevolen om het hemoglobinegehalte te meten voor

aanvang van de behandeling en afhankelijk van het klinisch beeld de test tijdens de behandeling te herhalen. Er zijn gevallen van longoedeem gerapporteerd tijdens gebruik van vaatverwijders bij patiënten met pulmonale veno-occlusieve aandoeningen. Daarom dient bij het optreden van symptomen van longoedeem tijdens de behandeling met een endotheline-1-receptorantagonist de mogelijkheid van een veno-occlusieve aandoening in aanmerking te worden genomen. Verder mag de behandeling met bosentan alleen worden gestart als de systemische systolische bloeddruk hoger is dan 85 mmHg.

Conclusie.

Macitentan is even breed toepasbaar als bosentan.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 7. Gebruiksgemak macitentan en vergeleken behandelingen

	<i>macitentan</i>	<i>bosentan</i>
toedieningswijze	oraal	oraal
toedieningsfrequentie	eenmaal daags	tweemaal daags

Conclusie.

Het gebruiksgemak van macitentan is vergelijkbaar met dat van (oraal) bosentan.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geclassificeerd als WHO functionele klasse (FC) II tot III heeft macitentan, als monotherapie of in combinatie (met andere middelen voor de behandeling van PAH), een therapeutisch gelijke waarde ten opzichte van bosentan.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Macitentan is het eerste en enige geneesmiddel voor de behandeling van PAH waarvan de effectiviteit op lange termijn is aangetoond in een grote fase III registratiestudie via een robuust en klinisch relevant primair eindpunt (TTfMMe). Deze klinische studie (SERAPHIN) is de enige studie binnen het indicatiegebied PAH die voldoet aan de Dana Point richtlijnen en de CHMP richtlijn. De effectiviteit van bosentan en ambrisentan is alleen in kortdurende registratiestudies onderzocht via een minder streng en niet-consistent gedefinieerde uitkomstmaat voor klinische verslechtering (TtCW). Voor het vergelijken van de effectiviteit is het niet goed mogelijk om de korte termijn TtCW resultaten uit de oudere endotheline-1-receptorantagonisten (ERA) registratiestudies op indirecte wijze te vergelijken met de lange termijn TTfMMe resultaten uit de évent-driven' fase III studie SERAPHIN. De vergelijking van macitentan met bosentan en ambrisentan wordt hierdoor ernstig bemoeilijkt. Door het ontbreken van direct vergelijkende studies en de complicaties bij de indirecte vergelijking, is het niet mogelijk om een kwantitatieve uitspraak te doen over de relatieve effectiviteit van macitentan op basis van klinisch relevante primaire eindpunten t.o.v. van de andere ERA. Wel kan gesteld worden dat de bewijslast voor de effectiviteit van macitentan aanzienlijk sterker is dan die voor de andere ERA. De ongunstige effecten van macitentan zijn vergelijkbaar met die van de andere ERA. Macitentan kan als onderling vervangbaar beschouwd worden met de andere ERA.”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

In één placebo-gecontroleerd en gerandomiseerd klinisch onderzoek was macitentan effectiever dan placebo op de primaire uitkomstmaat ('tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit'). Op basis van een indirecte vergelijking zijn de effecten van macitentan op de 6MWT vergelijkbaar met die van bosentan. Het verschil van 22 meter in de 6 minuten looptest is niet klinisch relevant. In de SmPC staat dan ook niet vermeld dat macitentan een effect heeft op de inspanningstolerantie. Ook in de SmPC van bosentan staat niet vermeld dat het middel een effect heeft op de inspanningstolerantie. Door verschillen in definitie zijn de resultaten van de uitkomstmaat 'tijd tot eerste optreden van een voorval van morbiditeit of mortaliteit' niet vergelijkbaar tussen macitentan en bosentan. Na 2 jaar was ~11% van de patiënten die behandeld waren met macitentan overleden en 8 tot 11% van de patiënten die behandeld waren met bosentan. Bij beide middelen is het is nog niet bewezen

dat ze een effect hebben op de overleving. Zeer vaak gemelde ongunstige effecten tijdens de behandeling met macitentan zijn nasofaryngitis, bronchitis, anemie en hoofdpijn. Over het algemeen is het bijwerkingenprofiel van macitentan vergelijkbaar met dat van bosentan. Bij beide geneesmiddelen zijn over het algemeen de bijwerkingen mild tot matig van ernst. In de geactualiseerde Europese behandelrichtlijn heeft macitentan een plaats die vergelijkbaar is met die van de andere endotheline-1-receptorantagonisten.¹⁵

5. Literatuur

Zie pagina 13.

Deze tekst is door de Wetenschappelijke Adviesraad vastgesteld in haar vergadering van 24 maart 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 5/L/100 van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Kosten:

Apotheekinkooprijzen (excl. BTW)

	<i>macitentan 10 mg</i>	<i>bosentan (125 mg; 2 dd)</i>	<i>ambrisentan (7,5 mg per dag)</i>
prijs (excl. BTW)*	€3298,92 (voor 30 tabletten)	€2214,07 (voor 56 tabletten)	€2328,54 (10 mg; voor 30 tabletten) €2199,28 (5 mg; voor 30 tabletten)
kosten per 28 dagen	€3078,99	€2214,07	€2112,98

*Bron: Z-index.

FK-advies:

Macitentan heeft een plaats, al dan niet in combinatie met andere geneesmiddelen voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie (PAH), bij de behandeling van PAH WHO functionele klasse II tot III. Macitentan is effectiever gebleken dan placebo ten aanzien van de progressie van de ziekte en verbetering van de symptomen van PAH. Verbetering van de inspanningstolerantie is over het algemeen beperkt. Verder is nog niet aangetoond dat bij de behandeling met macitentan de overlevingsduur wordt verlengd. Dit geldt ook voor de andere geneesmiddelen voor de behandeling van PAH (de endotheline-1-receptorantagonisten, de fosfodiësterase type 5 (PDE)-remmers en de prostacycline-analoga).

Literatuur

- ¹ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch Kompas. Geraadpleegd in februari 2014 via www.fk.cvz.nl
- ² 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), Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34: 1219-63.
- ³ European Medicine Agency. Assessment report for macitentan. London, 2014. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁴ Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
- ⁵ College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport ambrisentan (Volibris®) bij de indicatie PAH. Diemen, 2008. Beschikbaar via www.cvz.nl
- ⁶ European Medicine Agency. Guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary hypertension. London, 2012. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ⁷ Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al.; SERAPHIN Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 809-18.
- ⁸ Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
- ⁹ Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- ¹⁰ Galiè N, Rubin Lj, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
- ¹¹ Simonneau G, Galiè N, Jansa P, et al. Long-term results from the EARLY study of bosentan in WHO functional class II pulmonary arterial hypertension patients. *Int J Cardiol* 2014; in press.
- ¹² McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-9.
- ¹³ European Medicine Agency. SmPC macitentan (Opsumit). London, 2014. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁴ European Medicine Agency. SmPC bosentan (Tracleer). London, 2007. Beschikbaar via www.ema.europa.eu.
- ¹⁵ Actelion Pharmaceuticals Nederland. Farmacotherapeutisch dossier voor opname van macitentan (Opsumit®). Januari 2014, Woerden.

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Opsumit®

Besproken op: 24 maart 2014

Eerste bespreking

24 maart 2014

Macitentan (Opsumit®); 1A

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Recent is macitentan (een weesgeneesmiddel) geregistreerd als monotherapie of in combinatie, voor de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geassocieerd met WHO functionele klasse (FC) II tot III. Voor de bepaling van therapeutische waarde is vergeleken met bosentan.

Discussie

Een van de referenten heeft schriftelijk gereageerd. Deze reactie wordt in de discussie meegenomen. De referent is van mening dat de middelen waarmee de therapeutische waarde van macitentan wordt vergeleken lastig is, omdat de studies waarin deze middelen zijn onderzocht verschillend van opzet zijn en ook verschillende follow-up perioden hebben waardoor de uitkomstmaten moeilijk te vergelijken zijn. Met macitentan werd een relatieve risicoreductie bereikt van 45% het geen lager is dan met bosentan, maar wellicht vergelijkbaar is gezien de verschillen in follow-up tijd. Macitentan lijkt een meerwaarde te hebben ten opzichte van placebo en de kwaliteit van leven. De referenten is het eens met de concept-conclusie in het FT-rapport.

Een ander commissielid geeft aan dat in de EPAR staat dat het verschil met betrekking tot de 6MWT niet statistisch significant was (EPAR pagina 89/105).

Verder wordt aanbevolen om in het rapport aan te geven dat de resultaten van de 6MWT niet klinisch relevant zijn.

Besluit

Het concept-oordeel van de commissie is dat bij de langdurige behandeling van volwassen patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) geassocieerd met WHO functionele klasse (FC) II tot III macitentan, als monotherapie of in combinatie met andere middelen voor de behandeling van PAH, een therapeutisch gelijke waarde heeft ten opzichte van bosentan. Het rapport wordt na aanpassing aan de fabrikant gestuurd.

