

SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

VOLIBRIS (ambrisentan), antagoniste sélectif des récepteurs de l'endothéline

Pas d'avantage clinique démontré par rapport aux traitements existants de l'hypertension artérielle pulmonaire, idiopathique ou associée à une collagénose systémique

L'essentiel

- ▶ VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III pour améliorer la capacité à l'effort. Son efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.
- ▶ En l'absence d'études *versus* comparateur actif, l'apport thérapeutique de VOLIBRIS dans la prise en charge de l'HTAP est difficilement quantifiable.
- ▶ Jusqu'à juillet 2008, VOLIBRIS était le seul traitement de l'HTAP indiqué chez les patients de classe fonctionnelle II. Cependant, son efficacité n'a pas été formellement démontrée chez ces patients.

Stratégie thérapeutique

- Le traitement conventionnel de l'HTAP associe anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques. Chez les patients atteints d'HTAP, en particulier de classe III, on peut utiliser :
 - par voie orale, le bosentan (TRACLEER), le sildénafil (REVATIO) ou le sitaxentan (THELIN) ;
 - par voie inhalée, l'iloprost (VENTAVIS), en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan ;
 - par voie sous-cutanée continue, le tréprostinil (REMODULIN), qui peut être proposé au même titre que l'iloprost (VENTAVIS). La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours ;
 - en perfusion continue, l'époprosténoïl (FLOLAN).
- La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients non améliorés au bout de 3 mois de traitement médical.
- **Place de la spécialité dans la stratégie thérapeutique**
 - L'ambrisentan (VOLIBRIS) représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'HTAP idiopathique et de l'HTAP associée à une collagénose systémique chez les patients de classe fonctionnelle III. En l'absence de données comparatives aux autres traitements de l'HTAP, notamment à TRACLEER, sa place est difficile à établir.
 - VOLIBRIS était, en juillet 2008, le seul traitement de l'HTAP indiqué chez les patients de classe fonctionnelle II. Chez ces patients, sa place reste à définir en l'absence d'autres traitements validés dans cette indication et en l'absence de recommandations.

Données cliniques

La tolérance de l'ambrisentan et son efficacité sur la capacité à l'exercice chez des patients de classes fonctionnelles II et III ont été évaluées dans deux études de phase III, comparatives *versus* placebo, randomisées, en double aveugle, ayant inclus un total de 393 patients atteints d'HTAP principalement idiopathique ou associée à une connectivite (201 dans ARIES 1, 192 dans ARIES 2). Trois doses d'ambrisentan (2,5 mg, 5 mg et 10 mg) ont été évaluées (NB – Seuls les dosages 5 et 10 mg disposent de l'AMM). La durée de traitement (12 semaines) n'a pas été suffisamment longue pour évaluer l'efficacité à long terme et l'amélioration en termes de survie.

Dans chacune des deux études, une différence statistiquement significative a été observée après 12 semaines de traitement en faveur de chaque groupe de traitement par ambrisentan comparé au placebo sur le critère principal de jugement, le périmètre de marche au test de 6 minutes (dans ARIES 1, amélioration de 30,6 m dans le groupe 5 mg, de 51,4 m dans le groupe 10 mg ; dans ARIES 2, amélioration de 59,4 m), mais cette amélioration est modeste.

On ne dispose pas de données comparatives à long terme, ni de données versus comparateur actif.

Par ailleurs, l'efficacité chez les patients de classe fonctionnelle II n'a pas été formellement démontrée.

Les principaux événements indésirables observés sous ambrisentan ont été des œdèmes périphériques, des céphalées, une congestion nasale et une diminution de l'hémoglobine ≥ 1 g/dL. Dans les études, l'ambrisentan n'a pas été hépatotoxique.

Le profil de tolérance s'est révélé similaire à celui des autres inhibiteurs de l'endothéline, excepté l'hépatotoxicité.

Conditions particulières de prescription

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes et/ ou aux services spécialisés en pneumologie, en cardiologie ou en médecine interne.

Intérêt du médicament

- Le service médical rendu* par VOLIBRIS est important, dans l'attente de la réévaluation par la Commission de la transparence de l'ensemble des traitements de l'HTAP.
- La Commission n'a pu quantifier l'apport de VOLIBRIS par rapport aux thérapeutiques existantes, du fait de l'absence d'études comparatives. La Commission de la transparence considère donc que VOLIBRIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu** (ASMR V) par rapport aux spécialités disponibles indiquées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique.
- Avis favorable à la prise en charge à l'hôpital.

* Le service médical rendu par un médicament (SMR) correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la solidarité nationale.

** L'amélioration du service médical rendu (ASMR) correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux traitements existants. La Commission de la transparence de la HAS évalue le niveau d'ASMR, cotée de I, majeure, à IV, mineure. Une ASMR de niveau V (équivalent de « pas d'ASMR ») signifie « absence de progrès thérapeutique ».

