



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

16 juillet 2008

VOLIBRIS 5 mg, comprimés pelliculés
B/30 (CIP : 386 578-1)

VOLIBRIS 10 mg, comprimés pelliculés
B/30 (CIP : 386 580-6)

Laboratoires GSK (GlaxoSmithKline)

ambrisentan

Liste I

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

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 21 avril 2008

Motif de la demande : inscription Collectivités

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

ambrisentan

1.2. Indications

« VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III ¹. (classification OMS), pour améliorer la capacité à l'effort. L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. »

1.3. Posologie

« Le traitement ne doit être initié que par un médecin expérimenté dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

VOLIBRIS doit être administré par voie orale à la dose de 5 mg une fois par jour. Il est recommandé que le comprimé soit avalé en entier, pendant ou en dehors des repas.

Une efficacité supplémentaire a pu être observée lorsque VOLIBRIS 10 mg était utilisé chez les patients présentant des symptômes de classe fonctionnelle OMS III, toutefois une augmentation des oedèmes périphériques était également observée chez ces patients. Le traitement des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire associée à une collagénose systémique peut nécessiter la prise de VOLIBRIS dosé à 10 mg pour une efficacité optimale. Chez ces patients la dose de 5 mg doit être bien tolérée, avant d'envisager une augmentation de la dose de VOLIBRIS à 10 mg.

Des données limitées suggèrent que l'interruption brutale de VOLIBRIS n'est pas associée à un effet rebond avec aggravation de l'HTAP.

Enfants et adolescents

En l'absence de données suffisantes d'efficacité et de tolérance, l'utilisation de VOLIBRIS n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients de plus de 65 ans.

Patients insuffisants rénaux

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Les données d'utilisation de VOLIBRIS étant limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min), le traitement doit être initié avec précaution dans cette population et en particulier si la dose doit être augmentée à 10 mg.

Patients insuffisants hépatiques

VOLIBRIS n'a pas été étudié chez les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (avec ou sans cirrhose). Comme les principales voies métaboliques de l'ambrisentan sont la

¹ La classification de la NYHA (New York Heart Association Functional Classification) est basée sur la capacité fonctionnelle du patient. Elle regroupe les patients en 4 classes :

- Classe I : aucune limitation des activités physiques. Ni dyspnée, ni fatigue lors des activités de la vie courante

- Classe II : limitation modérée des activités physiques. Gêne lors des activités physiques importantes. Pas de gêne au repos.

- Classe III : limitation franche des activités physiques. Gêne lors des activités, même modérées, de la vie courante. Pas de gêne au repos.

- Classe IV : incapacité d'effectuer la plupart des activités de la vie courante sans une gêne importante. Gêne au repos.

glucuronoconjugaison et l'oxydation avec élimination par voie biliaire, l'insuffisance hépatique pourrait augmenter l'exposition systémique (C_{max} et AUC) en ambrisentan. Par conséquent, un traitement par ambrisentan ne doit pas être instauré chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère ou présentant une augmentation des aminotransférases hépatiques cliniquement significative (plus de 3 fois la limite normale supérieure (>3xLNS)). »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC 2008

C : Système cardiovasculaire
C02 : Anti-hypertenseurs
C02K : Autres anti- hypertenseurs
C02KX : Autres anti- hypertenseurs
C02KX02 : ambrisentan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Médicaments de comparaison :

- TRACLEER (bosentan), comprimé pelliculé, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) dans le but d'améliorer la tolérance à l'effort et les symptômes chez les patients en classe fonctionnelle NYHA III.

L'efficacité a été démontrée dans :

- l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale)
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodermie sans pathologie interstitielle significative associée
- l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.

- THELIN (sitaxentan), comprimé enrobé, indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire dans le but d'améliorer la capacité à l'exercice chez les patients en classe fonctionnelle III (classification OMS). L'efficacité du traitement a été démontrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire primitive, l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une connectivite.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

- REVATIO (sildénafil), inhibiteur de la phosphodiesterase, administré par voie orale
- FLOLAN (époprosténol sodique), prostacycline, administré par perfusion I.V. continue
- VENTAVIS (iloprost) 10 µg/ml, solution pour inhalation par nébuliseur, analogue de la prostacycline
- REMODULIN (tréprostinil sodique), analogue de la prostacycline administré par voie sous-cutanée continue.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique de l'ambrisentan (VOLIBRIS) repose sur 4 études :

- une étude de phase II, AMB-220, de recherche de dose, randomisée en double aveugle ayant inclus 64 patients et d'une durée de 12 semaines, suivie d'une phase ouverte d'extension
- une étude de phase II de tolérance hépatique (étude AMB-222) réalisée chez 36 patients et ayant fait l'objet d'un suivi en ouvert
- deux études de phase III randomisées en double aveugle versus placebo (études AMB-320- ARIES 1 et AMB-321 – ARIES 2). Ces études ont fait l'objet d'un suivi en

ouvert.
Seules ces deux études comparatives seront décrites dans le présent avis.

3.1. Résultats d'efficacité des études ARIES 1 et ARIES 2

Ces deux études ont été réalisées avec les mêmes objectifs et la même méthodologie. L'étude ARIES 1 a évalué VOLIBRIS administré à la dose de 5 mg et 10 mg, l'étude ARIES 2, VOLIBRIS à la dose de 2,5 mg et 5 mg.

Objectif : évaluer la tolérance de l'ambrisentan et son efficacité sur la capacité à l'exercice chez les patients atteints d'HTAP de classe fonctionnelle II et III comparées à celle d'un placebo chez un total de 393 patients atteints d'HTAP (201 dans ARIES 1, 192 dans ARIES 2).

Méthodologie : études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle.

Le protocole prévoyait une randomisation stratifiée selon l'étiologie de l'HTAP (idiopathique ou non)

Critères d'inclusion :

- âge ≥ 18 ans
- HTAP idiopathique, HTAP associée aux connectivites, à l'administration d'anorexigènes ou à une infection au VIH
- HTAP documentée avec PAP (pression artérielle pulmonaire) moyenne ≥ 25 mmHg, RVP (résistance vasculaire pulmonaire) > 3 mmHg/L/min, une pression capillaire pulmonaire ou une pression diastolique du ventricule gauche < 15 mmHg
- Distance parcourue lors du test de marche de 6 min ≥ 150 m et ≤ 450 m
- Classe fonctionnelle OMS I à IV

Critères d'exclusion :

- HTAP en rapport avec une pathologie cardiaque (congénitale ou acquise), une pathologie pulmonaire (atteinte interstitielle ou BPCO), maladie veino-occlusive, HTAP post-embolique ou apnée du sommeil
- traitement antérieur par un autre antagoniste des récepteurs de l'endothéline, un inhibiteur de la phosphodiesterase ou par des prostanoides dans les 4 semaines précédant la randomisation
- insuffisance hépatique

Schéma d'administration :

Les patients ont été randomisés pour recevoir :

- soit le placebo
- soit l'ambrisentan à la posologie de 5 ou 10 mg² dans l'étude ARIES 1
- soit l'ambrisentan à la posologie de 2,5 ou 5 mg dans l'étude ARIES 2

Note : les résultats du groupe ambrisentan 2,5 mg sont présentés à titre indicatif mais pour rappel, ce dosage n'a pas l'AMM

² Les patients randomisés dans le groupe ambrisentan 10 mg ont reçu la dose de 5 mg les deux premières semaines de traitement puis la dose de 10 mg les 10 dernières semaines de traitement

Critère principal de jugement :

Périmètre de marche au test de marche de 6 minutes après 12 semaines de traitement³

Pour chaque étude, le protocole prévoyait l'inclusion de 62 patients par groupe de traitement pour mettre en évidence une différence de 35 m sur le critère principal entre les groupes de traitement par ambrisentan et le placebo avec une puissance de 90% et un risque d'erreur alpha de 5% (une méthode de contrôle d'inflation du risque alpha du fait des comparaisons multiples a été mise en œuvre).

Pour chaque étude, une analyse poolée des 2 doses versus placebo a été réalisée. Cette analyse, prévue au protocole, sera présentée dans le présent avis mais à titre informatif, car cette analyse est à visée exploratoire.

De plus, une analyse combinée des résultats des études ARIES 1 et ARIES 2, non prévue au protocole, a été déposée par la firme. Cette analyse ne sera pas décrite dans le présent avis⁴.

Critères secondaires de jugement :

- Délai d'aggravation clinique⁵
- Changement de classe fonctionnelle OMS
- Index de dyspnée de Borg⁶
- Qualité de vie⁷

Résultats : (population ITT)

La durée de traitement dans chaque étude a été de 12 semaines.

³ il n'existe pas à ce jour de recommandation concernant l'évaluation de la réponse au traitement dans l'HTAP. Cependant cette dernière repose sur l'évaluation de l'amélioration de la classe fonctionnelle NYHA, de la distance de marche, des paramètres échographiques de la fonction ventriculaire droite et/ou des paramètres hémodynamiques au cathétérisme cardiaque droit (Mc Laughlin VV et al. Pulmonary arterial hypertension. Circulation 2006; 114:1417-31). Le périmètre de marche au test de marche de 6 minutes reste le critère d'évaluation d'efficacité fonctionnelle de référence

⁴ selon l'EPAR, cette analyse, non prévue au protocole, mais décrite dans le plan d'analyse des données, peut être considérée comme une donnée supplémentaire tendant à confirmer les données des études individuelles. Cette analyse doit cependant être interprétée avec précaution, seuls les résultats des deux études prises séparément permettant de tirer des conclusions.

⁵ Délai, depuis la randomisation, de survenue de l'un des événements suivants : décès, transplantation pulmonaire, hospitalisation pour HTAP, septostomie atriale, arrêt de l'étude en raison de l'introduction d'un autre traitement de l'HTAP, sortie prématurée de l'étude

⁶ Evaluation de la dyspnée selon une échelle allant de 0 (pas de dyspnée) à 10 (dyspnée maximale)

⁷ Evaluation selon le questionnaire SF-36 : échelle physique fonctionnelle d'auto-évaluation comportant plusieurs items permettant l'évaluation de 8 paramètres indicateurs de santé physique et mentale

Caractéristiques des patients à l'inclusion : (résultats combinés des deux études)

	----- ambrisentan -----					Total
	placebo	2.5 mg	5 mg	10 mg	combiné	population
Caractéristiques	(n = 132)	(n = 64)	(n = 130)	(n = 67)	(n = 261)	(n = 393)
Étiologie de l'HTAP, n (%)						
HTAP idiopathique	85 (64,4)	42 (65,6)	83 (63,8)	41 (61,2)	166 (63,6)	251 (63,9)
HTAP non-idiopathique	47 (35,6)	22 (34,4)	47 (36,2)	26 (38,8)	95 (36,4)	142 (36,1)
HTAP-collagénose	43 (32,6)	19 (29,7)	40 (30,8)	22 (32,8)	81 (31,0)	124 (31,6)
HTAP-anorexigène	1 (0,8)	1 (1,6)	2 (1,5)	2 (3,0)	5 (1,9)	6 (1,5)
HTAP-HIV	3 (2,3)	2 (3,1)	4 (3,1)	2 (3,0)	8 (3,1)	11 (2,8)
Délai depuis le diagnostic						
Nombres d'années, moyenne (SD)	2,2 (3,92)	1,2 (1,93)	2,3 (5,29)	1,4 (2,39)	1,8 (4,05)	2,0 (4,01)
Classe fonctionnelle de l'OMS, n(%)						
I	4 (3,0)	0 (0,0)	2 (1,5)	2 (3,0)	4 (1,5)	8 (2,0)
II	47 (35,6)	34 (53,1)	48 (36,9)	22 (32,8)	104 (39,8)	151 (38,4)
III	78 (59,1)	29 (45,3)	73 (56,2)	36 (53,7)	138 (52,9)	216 (55,0)
IV	3 (2,3)	1 (1,6)	7 (5,4)	7 (10,4)	15 (5,7)	18 (4,6)
Périmètre moyen de marche au test de 6 min, m, (SD)	342,3 (79,55)	347,3 (83,81)	347,2 (80,61)	341,5 (78,28)	345,8 (80,55)	344,6 (80,13)
Index moyen de dyspnée de Borg (SD)	3,8 (2,15)	3,9 (2,43)	3,8 (2,29)	3,8 (2,08)	3,8 (2,26)	3,8 (2,22)

Les caractéristiques de l'ensemble des patients inclus étaient similaires.

L'HTAP était principalement idiopathique ou associée à une connectivite. Les patients inclus étaient principalement en classe fonctionnelle II ou III.

Pour les patients de classe fonctionnelle II, le périmètre de marche médian était de 380 m [160, 449] dans ARIES 1, de 398 m [190, 449] dans ARIES 2. Pour les patients de classe fonctionnelle III, il était de 354 m [192, 442] dans ARIES 1, 350 m [150, 445] dans ARIES 2.

Note : d'après le registre national français des patients atteints d'HTAP⁸, le périmètre de marche chez les patients en classe fonctionnelle II est de 415 ± 86 m et de 319 ± 92 m chez les patients en classe fonctionnelle III.

Le problème de la représentativité des patients inclus dans l'étude et considérés comme appartenant à la classe fonctionnelle II a été soulevé par l'EMA. Ce point a été une des objections majeures formulées à l'encontre du laboratoire qui a dû fournir des données complémentaires quant aux caractéristiques des patients en classe fonctionnelle II à l'EMA afin d'assurer la représentativité des patients. L'EMA a conclu que la population caractérisée en classe fonctionnelle II était moins sévère et devait être différenciée des patients identifiés en classe fonctionnelle III.

Les traitements concomitants administrés ont été identiques dans l'ensemble des groupes de traitement. Un pourcentage élevé de patients étaient pré-traités par inhibiteurs calciques

⁸ Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (9) : 1023-1030

(entre 25% et 50% des patients). Or, habituellement, environ 20% des patients sont traités par inhibiteurs calciques (après réponse au test de vasoréactivité en aigu)⁹. Dans ces deux études, les patients avaient été pré-traités par les traitements conventionnels de l'HTAP (digoxine, anticoagulants, diurétiques, oxygène ou vasodilatateurs : inhibiteurs des canaux calciques et inhibiteurs ACE).

Résultats sur le critère principal :

	Etude ARIES 1				Etude ARIES 2			
	Placebo n= 67	Groupe 5mg n= 67	Groupe 10 mg n= 67	Groupe toutes doses n= 134	Placebo n= 65	Groupe 2,5mg n= 64	Groupe 5 mg n= 63	Groupe toutes doses n= 127
Amélioration moyenne du périmètre de marche ± écart- type (m)	-7,8 (78,88)	+22,8 (82,98)	+43,6 (65,91)	+33,2 (75,37)	-10,1 (93,79)	+22,2 (82,67)	+49,4 (75,36)	+35,7 (79,99)
Amélioration moyenne par rapport au placebo (m)		+30,6	+51,4	+41,0		+32,3	+59,4	+45,8
IC95% p versus placebo		[2,9;58,3] 0,008	[26,6;76,2] <0,001	[18,4;63,6] <0,001		[1,5;63,1] 0,022	[29,6;89,3] <0,001	[20,2;71,3] <0,001

Dans chacune des deux études, après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de chaque groupe de traitement par ambrisentan comparés au groupe placebo, sur le critère périmètre de marche au test de 6 minutes.

Des résultats sur ce critère de jugement dans des sous groupes de patients (en fonction de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle OMS...) ont été présentés. Aucune méthode d'ajustement du fait des comparaisons multiples n' a été mise en œuvre, une surestimation de l'effet ne peut donc être exclue. Aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ces résultats qui sont présentés ci-après à titre informatif.

Dans les deux études, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de chaque groupe de traitement par ambrisentan par rapport au placebo dans le sous groupe de patients atteints d'HTAP idiopathique.

Pour les HTAP non idiopathiques, une différence significative a été observée uniquement dans l'étude ARIES 1 pour le groupe ambrisentan 10 mg.

Chez les patients de classe fonctionnelle II, une amélioration du périmètre de marche :

- de 25,6 m dans le groupe ambrisentan 5 mg (dans ARIES 1, p=0,034)
- de 42,0 m dans le groupe ambrisentan 10 mg (dans ARIES 1, p=0,004)
- et de 67,7 m dans le groupe ambrisentan 5 mg (dans ARIES 2, p=0,006)

a été observée comparée au placebo.

Chez les patients de classe fonctionnelle III, une amélioration du périmètre de marche :

- de 56,9 m dans le groupe ambrisentan 10 mg (dans ARIES 1, p=0,012)
- et de 51,8 m dans le groupe ambrisentan 5 mg (dans ARIES 2, p=0,020)

a été observée comparée au placebo.

⁹ De plus, la proportion des patients traités par inhibiteurs calciques n'est pas en adéquation avec le nombre de patients répondeurs au test de vasoréactivité (14,4% des patients dans ARIES 1, 23,4% des patients dans ARIES 2).

Note : l'AMM a été octroyée pour les patients en classe fonctionnelle II et III. D'un point de vue méthodologique, il paraît difficile de conclure formellement quant à l'efficacité de l'ambrisentan chez les patients de classe fonctionnelle II.

A la demande de l'EMA, une analyse complémentaire chez les patients en classe fonctionnelle II pour lesquels le périmètre de marche au test de 6 minutes à l'inclusion était supérieure ou égale à 415 m (correspondant à la valeur moyenne observée dans le registre français) a été réalisée. Cette analyse a concerné un faible nombre de patients, 42 au total. A 12 semaines, l'amélioration du périmètre de marche a été de 43,93 m (IC95% [16,04 ; 71,63], p non disponible – résultat de l'analyse combinée des 2 études).

Résultats sur les critères secondaires :

Etude	Groupe	Critères secondaires					
		Délai d'aggravation clinique HR, valeur de p	Classe fonctionnelle OMS		Index de dyspnée de Borg		Qualité de vie
			% amélioration	% détérioration	Δ par rapport à inclusion (SD)	Δ ajustée au placebo, p	
ARIES 1	placebo	NA	23,9%	16,4%	0,0 (2,22)	NA	2,31 ± 7,65
	ambrisentan 5 mg	p : NS	28,4%	1,5%	-0,3 (1,93)	-0,3 p : NS	3,86 ± 7,14 p : NS
	ambrisentan 10 mg	p : NS	29,9%	4,5%	-0,9 (1,93)	-0,9 p = 0,002	4,52 ± 7,16 p : NS
	ambrisentan toutes doses	p : NS	29,1%	3,0%	-0,6 (1,95)	-0,6 p = 0,017	4,10 ± 8,39 p : NS
			p = 0,043				
ARIES 2	placebo	NA	16,9%	18,5%	0,8 (2,63)	NA	-0,20 ± 7,14
	ambrisentan 2,5 mg	80% p = 0,005	15,6%	4,7%	-0,2 (2,17)	-1,0 p = 0,046	3,86 ± 7,14 p = 0,005
	ambrisentan 5 mg	79% p = 0,008	14,3%	3,2%	-0,4 (1,99)	-1,2 p = 0,040	2,96 ± 6,81 p = 0,040
	ambrisentan toutes doses	80% p <0.001	15,0%	3,9%	-0,3 (2,08)	-1,1 p = 0,019	3,41 ± 6,96 p = 0,005
			p : NS				

Dans l'étude ARIES 1, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement par ambrisentan et le placebo n'a été observée sur les critères :

- délai d'aggravation clinique
- changement de la classe fonctionnelle OMS
- qualité de vie.

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur du groupe ambrisentan 10 mg sur le critère index de dyspnée de Borg par rapport au placebo.

Dans l'étude ARIES 2, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de chaque groupe de traitement par ambrisentan par rapport au placebo sur l'ensemble des critères secondaires excepté sur le critère changement de classe fonctionnelle OMS.

3.2. Donnée de tolérance des études ARIES 1 et ARIES 2

Le profil de tolérance de l'ambrisentan a été évalué à partir des données combinées des deux études ARIES 1 et ARIES 2.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés dans les groupes ambrisentan (n=261) comparativement au placebo (n=132) ont été : oedèmes périphériques (17,2% versus 10,6%), céphalées (14,6% versus 13,6%), sensations vertigineuses (6,9% versus 9,8%) et congestion nasale (5,7% versus 1,5%).

Les oedèmes périphériques ont été plus fréquemment rapportés avec la dose de 10 mg d'ambrisentan (28,4% des patients) qu'avec la dose de 5 mg (18,5%) ou le placebo (10,6%). L'incidence des oedèmes a été plus importante chez les patients de classe fonctionnelle III que de classe fonctionnelle II à la fois dans le groupe placebo (12,8% versus 6,4%) et dans le groupe ambrisentan toutes doses (21,7% versus 10,6%).

Une diminution de l'hémoglobine ≥ 1 g/dL a été observée chez 65,5% des patients (171/231) traités par ambrisentan contre 17,4% des patients (23/132) des groupes placebo.

Aucune élévation des transaminases > 3 fois la LSN (limite supérieure de la normale) n'a été observée chez les patients traités par ambrisentan (2,3% des patients recevant le placebo ont eu une élévation des transaminases).

Dix patients du groupe ambrisentan ont arrêté le traitement pour cause d'événements indésirables.

3.3. Conclusion

La tolérance de l'ambrisentan et son efficacité sur la capacité à l'exercice chez les patients atteints d'HTAP de classes fonctionnelles II et III ont été évaluées dans deux études ayant inclus un total de 393 patients atteints d'HTAP (201 dans ARIES 1, 192 dans ARIES 2). Ces deux études de phase III, comparatives versus placebo, randomisées, en double aveugle, ont permis d'évaluer trois doses d'ambrisentan. La durée de traitement dans chaque étude a été de 12 semaines. Cette durée n'est pas suffisamment longue pour évaluer l'efficacité à long terme et l'amélioration en termes de survie¹⁰.

L'HTAP était principalement idiopathique ou associée à une connectivite. Les patients inclus étaient principalement de classe fonctionnelle II ou III. Une analyse poolée des dosages d'ambrisentan a été réalisée. Cette analyse, prévue au protocole, est à visée exploratoire.

Dans chaque étude, après 12 semaines de traitement, une différence statistiquement significative a été observée en faveur de chaque groupe de traitement par ambrisentan comparés au groupe placebo sur le critère principal de jugement périmètre de marche au test de 6 minutes (amélioration de 30,6 m à 59,4 m) mais cette amélioration est modeste.

Des résultats sur ce critère de jugement dans des sous groupes de patients (en fonction de l'étiologie de l'HTAP, de la classe fonctionnelle OMS...) ont été présentés. Ces analyses prévues au protocole mais à visée exploratoire ne peuvent être retenues.

Dans l'étude ARIES 1, aucune différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement par ambrisentan et le placebo n'a été observée sur les critères secondaires (délai d'aggravation clinique, changement de la classe fonctionnelle OMS, qualité de vie) excepté dans le groupe ambrisentan 10 mg sur le critère index de dyspnée de Borg.

Dans l'étude ARIES 2, une différence statistiquement significative entre chaque groupe de traitement par ambrisentan et le placebo a été observée sur l'ensemble des critères secondaires excepté le critère changement de classe fonctionnelle OMS.

On ne dispose ni de données comparatives à long terme, ni de données versus comparateur actif. Une étude versus TRACLEER aurait été possible compte tenu des dates de développement de chacune des spécialités.

¹⁰ EPAR ambrisentan p.23

Il aurait été souhaitable de disposer de l'évaluation d'un critère hémodynamique tel que les résistances vasculaires pulmonaires dans une étude comparative pour supporter les données cliniques.

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

Les principaux événements indésirables observés sous ambrisentan par rapport au placebo ont été des oedèmes 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 observé pour les autres inhibiteurs de l'endothéline excepté l'hépatotoxicité.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

L'HTAP est une maladie pulmonaire potentiellement mortelle caractérisée par une augmentation de la pression sanguine dans le système artériel pulmonaire. L'asthénie, la dyspnée, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents. L'espérance de vie des patients sous traitement symptomatique est courte (de l'ordre de 2,8 ans).

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables est important.

Il s'agit d'un médicament de première ligne.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses.

Intérêt de santé publique :

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), idiopathique ou associée à une connectivite, en classe fonctionnelle II ou III, constitue un fardeau de santé publique faible du fait du nombre restreint de patients concernés.

L'amélioration de la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire, idiopathique ou associée à une connectivite constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Plan maladies rares)

D'après les résultats des essais et compte tenu des thérapeutiques existantes, il n'est pas attendu d'impact pour la spécialité VOLIBRIS en termes populationnel sur la morbi-mortalité et la qualité de vie associée à l'HTAP.

Les éléments disponibles ne permettent pas de présumer que la spécialité VOLIBRIS apportera une réponse supplémentaire au besoin identifié.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour la spécialité VOLIBRIS dans cette indication.

Le service médical rendu est important dans l'attente de la réévaluation par la Commission de la transparence de l'ensemble des traitements de l'HTAP.

4.2. Amélioration du service médical rendu

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 associée à une collagénose systémique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique ¹¹

Le traitement conventionnel de l'HTAP associe une limitation des activités physiques à un traitement par anticoagulants, diurétiques, oxygénothérapie et inhibiteurs calciques.

Le développement de nouveaux vasodilatateurs pulmonaires administrés par voie orale a modifié l'approche thérapeutique, en particulier pour les patients de classe III de la NYHA. Chez ces patients, il semble désormais raisonnable de débiter par un traitement efficace, simple et bien toléré : le bosentan (TRACLEER) ou le sildénafil (REVATIO), tous deux administrés par voie orale. Le sitaxentan (THELIN), administré également par voie orale, représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'HTAP primitive et l'HTAP associée à une connectivite.

Tout en tenant compte de ses contraintes d'administration, l'iloprost (VENTAVIS), prostacycline administrée par voie inhalée, peut être considéré comme une alternative au bosentan. Il peut être notamment utilisé en cas de contre-indications ou en cas d'intolérance hépatique sous bosentan.

Selon les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2004, le tréprostinil (REMODULIN), administré par voie sous-cutanée continue, peut être proposé aux patients souffrant d'HTAP de classe III au même titre que l'iloprost (VENTAVIS). La décision d'entreprendre un traitement par tréprostinil (REMODULIN) doit prendre en considération la probabilité élevée de devoir maintenir une perfusion sous-cutanée continue au long cours pendant une période prolongée. Lorsque le passage à un traitement par époprosténol (FLOLAN) intraveineux est nécessaire, la phase de transition devra être réalisée sous surveillance médicale attentive.

Chez la plupart des patients de la classe fonctionnelle IV de la NYHA, le pronostic a été considérablement amélioré par la mise à disposition de la prostacycline administrée par voie intraveineuse continue époprosténol (FLOLAN). Ce traitement est néanmoins contraignant et peut entraîner des risques infectieux liés au système d'administration (cathéter central à demeure).

La transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire représente le traitement de dernière intention. Elle est envisagée en général chez des patients sous traitement médical non améliorés au bout de 3 mois.

L'ambrisentan (VOLIBRIS) représente un moyen thérapeutique supplémentaire dans la prise en charge de l'HTAP primitive et l'HTAP associée à une collagénose systémique chez les patients de classe fonctionnelle III. En l'absence données comparatives versus les autres traitements de l'HTAP, notamment TRACLEER, sa place est difficile à établir.

VOLIBRIS est le seul traitement de l'HTAP, à l'heure actuelle, à être indiqué chez les patients en 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.

4.4. Population cible

La population cible de VOLIBRIS correspond aux patients :

- atteints d'HTAP idiopathique
- atteints d'HTAP associée à une collagénose systémique
- en classe fonctionnelle II et III (classification NYHA).

La population cible peut être estimée à partir des données suivantes :

- L'HTAP idiopathique est une maladie rare qui touche entre 600 et 700 personnes en France.

Parmi elles, environ 20% seraient en classe II de la NYHA, 60% en classe III ¹².

¹¹ ESC guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25:2243-78. Deanfield J et al. Management of grown up congenital heart disease. Task force on the management of grown up congenital heart disease. European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003;24:1035-84.

¹² Humbert M et al. Pulmonary arterial hypertension in France : results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173 (9) : 1023-1030

- L'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif concerne principalement la sclérodermie systémique, le lupus érythémateux disséminé, la dermatomyosite, la connectivite mixte et éventuellement la polyarthrite rhumatoïde. Les données disponibles ne permettent d'estimer la population cible qu'avec un degré d'incertitude important.

Parmi les 9 500 patients en France ayant une sclérodermie systémique (avis d'expert), environ 12% auraient une HTAP, soit environ 1 150 patients.

- Parmi les 50 000 patients atteints de lupus érythémateux disséminé (avis d'expert), environ 2,8% auraient une HTAP, soit 1 400 patients.

- Parmi les 2 000 patients atteints de connectivite mixte, 15% (avis d'expert) auraient une HTAP, soit 300 patients.

Parmi ces patients, environ 25% seraient en classe II, 60% en classe fonctionnelle III ¹².

Sur ces bases, la population cible de VOLIBRIS serait d'environ 3 000 patients.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et à la posologie de l'AMM.