

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

ambrisentan

**VOLIBRIS 2,5 mg, 5 mg et  
10 mg,****comprimés pelliculés**Nouvelle indication et inscription complément  
de gamme

Adopté par la Commission de la transparence le 9 novembre 2022

- Hypertension artérielle pulmonaire
- Secteur : Hôpital

**L'essentiel**

Avis favorable au remboursement, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.

**Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge

**Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

La prise en charge de l'HTAP chez l'enfant est effectuée en fonction de la stratification des risques (progression des symptômes, classification fonctionnelle de l'OMS, certains paramètres échographiques). L'HTAP étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique pour permettre ainsi une escalade thérapeutique le

plus tôt possible. L'évaluation du pronostic est importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement

L'algorithme de traitement de l'HTAP de l'enfant est extrapolé de celui de l'adulte malgré des données chez l'enfant limitées et de méthodologie peu rigoureuse (pas d'essais cliniques contrôlés randomisés).

Il est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention d'effectuer un test de vasoréactivité aiguë afin d'identifier les potentiels répondeurs (<10%) à un traitement par inhibiteurs calciques.

Chez les non répondeurs, chez les patients à risque faible il est recommandé d'introduire un traitement en monothérapie (antagonistes de récepteurs à l'endothéline, les inhibiteurs des PDE5i ou les analogues de la prostacycline) soit d'emblée en bithérapie. Chez les patients à risque élevé, il est recommandé d'utiliser d'emblée les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Actuellement, en plus de l'ambrisentan, seul le bosentan (antagoniste des récepteurs à l'endothéline par voie orale) et le sildénafil (inhibiteurs des PDE5 par voie orale) ont l'AMM chez l'enfant et sont pris en charge en France dans cette indication pédiatrique.

La création d'une anastomose de Potts est une alternative ou une étape avant la transplantation pulmonaire à proposer dans les formes échappant à un traitement triple.

### **Place de VOLIBRIS (ambrisentan)**

VOLIBRIS (ambrisentan) doit être utilisé, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus en classe fonctionnelle II et III. **Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.**

Il s'agit d'une alternative à TRACLEER (bosentan) et à REVATIO (sildénafil).

Il est rappelé que ce traitement doit être uniquement instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

<b>Motif de l'examen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Extension d'indication : VOLIBRIS 5 et 10 mg</li> <li>– Inscription d'un complément de gamme : VOLIBRIS 2,5 mg</li> </ul>
<b>Indication concernée</b>	<p>« <b>VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique, familiale, congénitale corrigée et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. »</b></p>
<b>SMR</b>	SMR <b>modéré</b>
<b>ASMR</b>	<p>Compte tenu de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'absence de démonstration de l'efficacité de VOLIBRIS (ambrisentan) chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus en raison de l'absence de données comparatives</li> <li>– de la cohérence des résultats observés chez l'enfant par rapport à ceux de l'adulte, suggérée par une analyse d'extrapolation bayésienne et des données de pharmacocinétique pour lequel il y a eu une démonstration d'une amélioration modeste par rapport au placebo sur le périmètre de marche en monothérapie et une démonstration d'une diminution du risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité de l'association ambrisentan/tadalafil par rapport aux monothérapies</li> <li>– du profil de tolérance, semblant similaire à celui de l'adulte, à l'exception de plusieurs cas de pneumonie rapportés chez l'enfant.</li> </ul> <p><b>la Commission de la Transparence considère que VOLIBRIS (ambrisentan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des enfants et adolescents à partir de 8 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II et III.</b></p>
<b>ISP</b>	VOLIBRIS n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>VOLIBRIS (ambrisentan) doit être utilisé, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus en classe fonctionnelle II et III. <b>Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.</b></p> <p>Il s'agit d'une alternative à TRACLEER (bosentan) et à REVATIO (sildénafil).</p> <p>Il est rappelé que ce traitement doit être uniquement instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.</p>
<b>Population cible</b>	La population cible de VOLIBRIS (ambrisentan) est estimée à <b>174 patients.</b>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
<b>2. Indications</b>	<b>5</b>
<b>3. Posologie</b>	<b>6</b>
<b>4. Besoin médical</b>	<b>6</b>
<b>5. Comparateurs cliniquement pertinents</b>	<b>8</b>
5.1 Médicaments	8
5.2 Comparateurs non médicamenteux	9
<b>6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international</b>	<b>10</b>
<b>7. Rappel des précédentes évaluations</b>	<b>10</b>
<b>8. Analyse des données disponibles</b>	<b>12</b>
8.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte	12
8.2 Nouvelles données d'efficacité disponibles chez l'enfant et l'adolescent	13
8.3 Qualité de vie	16
8.4 Tolérance	16
8.5 Résumé & discussion	20
8.6 Programme d'études	22
<b>9. Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>22</b>
<b>10. Conclusions de la Commission</b>	<b>23</b>
10.1 Service Médical Rendu	23
10.2 Amélioration du Service Médical Rendu	24
10.3 Population cible	24
<b>11. Autres Recommandations de la Commission</b>	<b>25</b>
<b>12. Informations administratives et réglementaires</b>	<b>26</b>

## 1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication **chez l'enfant** de **VOLIBRIS (ambrisentan) 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés** et de l'inscription d'un nouveau dosage, **VOLIBRIS 2,5 mg comprimés pelliculés**, sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication suivante :

« VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique, familiale, congénitale corrigée et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique ».

Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication le 22 septembre 2021.

VOLIBRIS (ambrisentan) est un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline (ARE). Le nouveau dosage de 2,5 mg est plus adapté à cette indication pédiatrique.

Pour rappel VOLIBRIS (ambrisentan) a déjà été évalué par la Commission de la Transparence (CT) chez l'adulte dans l'indication suivante :

« VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS) (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. »

- En monothérapie, dans son avis de réévaluation du 5 janvier 2011<sup>1</sup>, la CT a octroyé un service médical rendu (SMR) modéré et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
- En association avec le tadalafil, dans l'avis d'extension d'indication du 20 novembre 2015<sup>2</sup>, la CT a octroyé un SMR modéré et une ASMR V (absence d'ASMR) dans la stratégie thérapeutique.

Il existe des génériques de VOLIBRIS (ambrisentan) 5 mg et 10 mg qui sont inscrites au Journal Officiel depuis octobre 2020<sup>3</sup>.

## 2. Indications

« VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS) (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique. »

« **VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique, familiale, congénitale corrigée et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique (voir rubrique 5.1 du RCP).** »

<sup>1</sup> HAS – Avis de la CT de réévaluation des traitements de l'HTAP du 5 janvier 2011 : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1024121/fr/volibris-ambrisentan](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1024121/fr/volibris-ambrisentan)

<sup>2</sup> HAS – Avis de la CT de l'extension d'indication de VOLIBRIS du 8 mars 2017 : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2751870/fr/volibris-ambrisentan-antihypertenseur](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2751870/fr/volibris-ambrisentan-antihypertenseur)

<sup>3</sup> Le répertoire des génériques est disponible sur le site de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/documents/reference/repertoire-des-medicaments-generiques>

### 3. Posologie

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

#### Enfants et adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans

*Ambrisentan en monothérapie ou en association avec d'autres traitements de l'HTAP*

VOLIBRIS doit être pris par voie orale selon le schéma posologique décrit ci-dessous :

Poids corporel (kg)	Dose initiale journalière (mg)	Dose suivante journalière ajustée (mg) <sup>a</sup>
≥50	5	10
≥35 à <50	5	7.5
≥20 à <35	2.5	5

a =dépend de la réponse clinique et de la tolérance (voir rubrique 5.1)

*Ambrisentan en association avec la ciclosporine A*

Dans la population pédiatrique, en association avec la ciclosporine A, la dose d'ambrisentan pour les patients ≥50 kg doit être limitée à 5 mg une fois par jour, et pour les patients ≥20 et <50 kg doit être limitée à 2,5 mg une fois par jour. Le patient devra être étroitement surveillé (voir rubriques 4.5 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ambrisentan n'ont pas été établies chez l'enfant de moins de 8 ans. Aucune donnée clinique humaine n'est disponible (voir rubrique 5.3 concernant les données disponibles chez les jeunes animaux).

### 4. Besoin médical

Selon les recommandations de l'*European Society of Cardiology* et de l'*European Respiratory Society* (ESC/ERS) actualisées en 2022<sup>4</sup> et le PND<sup>5</sup>, l'hypertension pulmonaire est classée en cinq grands groupes, parmi lesquels l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) (groupe 1), qui peut être idiopathique, héréditaire, induite par des médicaments ou toxiques ou associée à certaines maladies (collagénose plus communément appelé connectivite, infection par le VIH, hypertension portale, maladie cardiaque congénitale, schistosomiase).

L'HTAP est une maladie vasculaire pulmonaire rare et grave définie par l'augmentation des résistances artérielles pulmonaires évoluant vers l'insuffisance cardiaque droite. Les symptômes surviennent surtout à l'effort et incluent dyspnée, faiblesse, douleurs thoraciques, lipothymies et syncopes.

La définition de l'HTAP pédiatrique, similaire à celle de l'adulte, est hémodynamique :

- pression artérielle pulmonaire moyenne (mPAP) de > 20 mm Hg au repos ;

<sup>4</sup> Marc Humbert, et al ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG), *European Heart Journal*, 2022.

<sup>5</sup> L.Savale et al. PND<sup>5</sup> 2020 Hypertension artérielle pulmonaire : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/res-pifil\\_pnds\\_htap\\_2020.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/res-pifil_pnds_htap_2020.pdf)

- pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAWP/PAPO, aussi appelée pression pré-capillaire) normale  $\leq 15$  mm Hg ;
- et des résistances vasculaires pulmonaires  $> 3$  unités Wood
- en l'absence d'autres causes d'hypertension précapillaire telles que retrouvées dans certaines pathologies pulmonaires, et les hypertensions thromboemboliques chroniques notamment

L'HTAP peut se présenter à tout âge chez l'enfant, mais elle est plus rare que chez l'adulte. Les causes les plus fréquentes sont idiopathiques, familiales et les maladies cardiaques congénitales. En Europe l'incidence et la prévalence de l'HTAP idiopathique et héritable est de 0,7/million d'enfants et 4,4/million d'enfants respectivement. L'incidence et la prévalence de l'HTAP associée à une maladie cardiaque congénitale est de 2,2/million d'enfants et 15,6/million d'enfants respectivement<sup>6</sup>.

## Prise en charge

L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

La prise en charge de l'HTAP chez l'enfant est effectuée en fonction de la stratification des risques (progression des symptômes, classification fonctionnelle de l'OMS<sup>7</sup>, certains paramètres échographiques). L'HTAP étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de déceler précocement l'aggravation clinique pour permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic est importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement

L'algorithme de traitement de l'HTAP de l'enfant est extrapolé de celui de l'adulte malgré des données chez l'enfant limitées et de méthodologie peu rigoureuse (pas d'essais cliniques contrôlés randomisés).

Il est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention d'effectuer un test de vasoréactivité aiguë afin d'identifier les potentiels répondeurs ( $<10\%$ ) à un traitement par inhibiteurs calciques.

Chez les non répondeurs, chez les patients à risque faible il est recommandé d'introduire un traitement en monothérapie (antagonistes de récepteurs à l'endothéline, les inhibiteurs des PDE5i ou les analogues de la prostacycline) soit d'emblée en bithérapie. Chez les patients à risque élevé, il est recommandé d'utiliser d'emblée les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Actuellement, en plus de l'ambrisentan, seul le bosentan (antagoniste des récepteurs à l'endothéline par voie orale) et le sildénafil (inhibiteurs des PDE5 par voie orale) ont l'AMM chez l'enfant et sont pris en charge en France dans cette indication pédiatrique.

La création d'une anastomose de Potts est une alternative ou une étape avant la transplantation pulmonaire à proposer dans les formes échappant à un traitement triple.

**Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles (sildénafil et bosentan). Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert à disposer de traitements efficaces, bien tolérés et permettant d'améliorer la qualité de vie.**

<sup>6</sup> van Loon RL, Roofthoof, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124:1755–1764.

<sup>7</sup> La classification fonctionnelle de l'OMS s'effectue en fonction de la gravité des symptômes :

- Classe I : HTAP sans limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles qui n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques ;
- Classe II : HTAP avec limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques qui induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos ;
- Classe 3 : HTAP avec limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques qui, même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos.
- Classe 4 : HTP avec incapacité à réaliser toute activité physique et ou signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut apparaître même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

## 5. Comparateurs cliniquement pertinents

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de VOLIBRIS (ambrisentan) 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS).

### 5.1 Médicaments

NOM Laboratoire	CPT* identique	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge
TRACLEER (bosentan) <i>Janssen-Cilag</i> Et ses 10 génériques pour les dosages 62,5 mg et 125 mg	Oui	<p>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 OMS III.</p> <p>L'efficacité a été démontrée dans :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'hypertension artérielle pulmonaire primitive (idiopathique et familiale)</li> <li>– l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une sclérodémie sans pathologie interstitielle significative associée.</li> <li>– l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale de type shunt gauche-droite avec syndrome d'Eisenmenger.</li> </ul> <p>Certaines améliorations ont été également démontrées chez des patients atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle OMS II.</p> <p>TRACLEER est également indiqué pour réduire le nombre de nouveaux ulcères digitaux chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs.</p>	10/02/2010  (Inscription d'une nouvelle présentation)	<b>Important</b>	<p>V (absence) : En l'absence de données cliniquement pertinentes, la Commission de la transparence ne peut quantifier l'apport de TRACLEER 32 mg, comprimés dispersibles dans la prise en charge des patients atteints d'HTAP primitive ou associée à une sclérodémie ou une cardiopathie congénitale de classe fonctionnelle II ou III.</p> <p>Il s'agit d'un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP notamment de l'enfant.</p> <p>TRACLEER 32 mg en comprimés dispersibles <b>n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V).</b></p>	Oui (Collectivités)
			05/01/2011 (réévaluation)	<b>Modéré</b>	<p>III (modérée) : Au vu des données disponibles et de l'expérience clinique, la Commission de la transparence considère que TRACLEER apporte une <b>amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III)</b> dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une connectivité ou à une cardiopathie congénitale, chez les patients en classe fonctionnelle II ou III.</p>	
REVATIO (sildénafil) <i>Pfizer</i>	Non	<p>Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 an à 17 ans.</p> <p>L'efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique</p>	06/06/2012  (Extension d'indication pédiatrique)	<b>Modéré</b>	<p>V (absence) : L'utilisation de préparations extemporanées à partir de comprimés de sildénafil fait partie de la pratique clinique actuelle, cette utilisation étant justifiée par le peu d'alternatives thérapeutiques adaptées à l'usage en pédiatrie. Les formes pharmaceutiques</p>	Oui (Collectivités)

Et ses 7 génériques pour le dosage 20 mg

pulmonaire a été montrée dans l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique et dans l'hypertension artérielle pulmonaire associée à une cardiopathie congénitale. »

disponibles et développées pour les spécialités REVATIO répondent aux exigences de qualité et de sécurité pour une administration chez l'enfant et l'adolescent. Cependant, en l'absence de données de niveau de preuve suffisant, la Commission de la transparence considère que :

- REVATIO 20 mg, comprimé pelliculé, **n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)** dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP,
- REVATIO 10 mg/ml, poudre pour suspension buvable, est un complément de gamme utile à la prise en charge de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans atteints d'HTAP et chez les adultes ne pouvant pas avaler les comprimés pelliculés.

\*classe pharmaco-thérapeutique

D'autres médicaments disposent d'une AMM dans le traitement de l'HTAP de classe fonctionnelle II à III de l'OMS **uniquement** chez l'adulte :

- **Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5** : ADCIRCA (tadalafil)
- **Analogues de la prostacycline** : VELETRI (époprosténol) ; FLOLAN et ses génériques (époprosténol) ; REMODULIN (tréprostinil), VENTAVIS (iloprost) ; UPTRAVI (sélexipag)
- **Stimulateurs de la guanylate cyclase soluble** : ADEMPAS (Riociguat)

## 5.2 Comparateurs non médicamenteux

NA

### Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents de VOLIBRIS (ambrisentan) 5 mg et 10 mg, comprimés pelliculés dans l'indication AMM évaluée sont les deux médicaments cités dans le tableau.

## 6. Informations sur l'indication évaluée au niveau international

### → AMM aux Etats-Unis

L'ambrisentan est commercialisé aux Etats-Unis sous le nom de marque LETAIRIS 5 mg et 10 mg pour les patients adultes dans le traitement de l'HTAP en classe fonctionnelle II et III, qu'elle soit idiopathique, familiale ou associée à une connectivite.

Le dosage 2,5mg n'est pas enregistré et aucune demande n'est en cours ou à venir concernant l'extension d'indication pédiatrique.

### → Prise en charge

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, ce médicament n'est pas pris en charge dans l'Union Européenne dans cette extension d'indication pédiatrique.

## 7. Rappel des précédentes évaluations

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	16 juillet 2008 <b>(Demande d'inscription aux Collectivités)</b>
<b>Indication</b>	VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III (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.
<b>SMR (libellé)</b>	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.
<b>ASMR (libellé)</b>	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.
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	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 le seul traitement de l'HTAP à être indiqué, en juillet 2008, 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
<b>Études demandées</b>	NA

<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	5 janvier 2011 <b>(Réévaluation du Service Médical Rendu et de l'Amélioration du Service Médical Rendu des traitements de l'HTAP)</b>
<b>Indication</b>	VOLIBRIS est indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients en classe fonctionnelle II et III (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.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu est modéré.

<b>ASMR (libellé)</b>	<p>La Commission de la transparence considère qu'une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) est apportée par les spécialités VOLIBRIS dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire idiopathique ou associée à une collagénose systémique, chez les patients de classe fonctionnelle II ou III.</p> <p>La Commission de la transparence réévaluera les spécialités VOLIBRIS à la lumière des conclusions de la réévaluation européenne de la toxicité hépatique des antagonistes de l'endothéline.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Chez les patients de classe fonctionnelle III de la NYHA, on peut utiliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– par voie orale : les antagonistes de l'endothéline (bosentan - TRACLEER ou ambrisentan - VOLIBRIS) et les inhibiteurs de la phosphodiesterase (sildénafil - REVATIO ou tadalafil - ADCIRCA). L'utilisation de REVATIO est limitée par la détermination de la dose optimale.</li> <li>– par voie inhalée : l'iloprost - VENTAVIS, en cas de contre-indication ou d'intolérance hépatique au bosentan.</li> <li>– 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.</li> <li>– en perfusion I.V. continue : l'époprosténol - FLOLAN.</li> </ul> <p>Les spécialités par voie orale (TRACLEER, VOLIBRIS, ADCIRCA et REVATIO) sont indiquées chez les patients de classe fonctionnelle II.</p>
<b>Études demandées</b>	NA
<b>Date de l'avis (motif de la demande)</b>	8 mars 2017 <b>(Extension d'indication)</b>
<b>Indication</b>	VOLIBRIS est indiqué, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III (classification OMS) (voir rubrique 5.1 du RCP). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique.
<b>SMR (libellé)</b>	Le service médical rendu par VOLIBRIS est modéré dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III non préalablement traités, en association au tadalafil.
<b>ASMR (libellé)</b>	<p>Compte-tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– des seules données cliniques disponibles sur un critère de jugement combiné de morbi-mortalité, associant des sous-critères de pertinence clinique différente et reposant principalement sur la réduction des hospitalisations pour aggravation de l'HTAP et de la progression de la maladie,</li> <li>– de l'absence de différence observée en termes de mortalité, en tant que premier événement du critère de jugement principal combiné ou à la fin de l'étude,</li> <li>– de l'absence de différence observée en termes de qualité de vie, -</li> <li>– de l'augmentation des événements indésirables liée à l'association de VOLIBRIS au tadalafil en utilisation d'emblée,</li> </ul> <p>la Commission considère que VOLIBRIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des patients avec hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle OMS II ou III non préalablement traités. La Commission salue la réalisation d'une étude ayant évalué le recours à l'association ambrisentan/tadalafil d'emblée dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire de classe fonctionnelle II et III.</p>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>Compte tenu de son efficacité modeste sur des critères de morbidité, sans amélioration de la classe fonctionnelle de l'HTAP ni du taux de mortalité,</p> <p>VOLIBRIS en association au tadalafil est une alternative aux traitements spécifiques de l'HTAP chez des patients non préalablement traités.</p> <p>L'utilisation de cette association d'emblée en classe fonctionnelle II ou III doit néanmoins être discutée en regard de l'augmentation des événements indésirables liée à l'association de ces deux médicaments.</p>
<b>Études demandées</b>	NA

## 8. Analyse des données disponibles

L'extension d'indication de VOLIBRIS (ambrisentan) chez l'enfant et l'adolescent âgé de 8 ans et plus repose sur les résultats de :

- AMB112529<sup>8</sup>, étude de phase IIb, randomisée en ouvert comparant différents dosages d'ambrisentan dont l'objectif était d'évaluer, sur une durée de 24 semaines, la tolérance et la pharmacocinétique de l'ambrisentan chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans atteints d'HTAP.
- AMB114588, étude d'extension en ouvert à long terme de l'étude AMB112529 qui est toujours en cours et dont l'objectif était d'évaluer la tolérance de l'ambrisentan chez ces mêmes patients. L'étude est toujours en cours, seules les données intermédiaires (jusqu'au 23 août 2019) sont présentées dans ces avis.
- une analyse d'extrapolation de l'efficacité d'ambrisentan de l'adulte à l'enfant et l'adolescent âgés de 8 ans et plus, validée par le Comité Pédiatrique de l'EMA comprenant :
  - une étude d'extrapolation bayésienne dose-effet dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'ambrisentan dans la population pédiatrique et sa cohérence avec les données de phase III disponibles chez l'adulte ;
  - une modélisation pharmacocinétique avec analyse de simulation de dose (utilisant les données de l'étude AMB112529) dont l'objectif était d'étudier la relation entre la pharmacocinétique de l'ambrisentan et son efficacité sur le périmètre de marche au test des 6 minutes (score TM6).

### 8.1 Rappel des données disponibles chez l'adulte

Pour rappel, VOLIBRIS (ambrisentan) a déjà été évalué par la Commission en 2008, 2011 et 2017 dans l'indication suivante : « seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients **adultes** en classe fonctionnelle II et III (classification OMS). L'efficacité a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une collagénose systémique ».

Le résumé des résultats analysés chez l'adulte est rappelé ci-après :

- « **Etudes AMB-320-ARIES 1 et AMB-321-ARIES 2**<sup>9</sup> : études de phase III, comparatives versus placebo randomisées, en double aveugle ayant évalué l'efficacité et la tolérance de trois doses d'ambrisentan **en monothérapie** pendant 12 semaines. Au total, 393 patients ont été inclus, il s'agissait majoritairement de patients ayant une HTAP idiopathique ou associée à une connectivite et ils étaient principalement en classe fonctionnelle II ou III.
- 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 périmètre de marche au test de 6 minutes (amélioration de 30,6 m à 59,4 m) considérée comme modeste.
- 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

<sup>8</sup> Dunbar Ivy et al. A Randomized Study of Safety and Efficacy of Two Doses of Ambrisentan to Treat Pulmonary Arterial Hypertension in Pediatric Patients Aged 8 Years up to 18 Years. The Journal of Pediatrics: volume 5.2020

<sup>9</sup> Galie N, Olschewski H, et al; Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy Studies (ARIES) Group. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008 Jun 10;117(23):3010-9.

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.

- Les principaux événements indésirables observés sous ambrisentan par rapport au placebo ont été des œdèmes périphériques, des céphalées, une congestion nasale et une diminution de l'hémoglobine  $\geq 1$  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.

→ **Etudes AMBITION<sup>10</sup>** : étude de phase III, comparative, randomisées, en double aveugle ayant évalué l'efficacité de **l'association ambrisentan/tadalafil** par rapport à l'ambrisentan et au tadalafil en monothérapies. Au total, 500 patients ont été inclus, il s'agissait majoritairement de patients ayant une HTAP idiopathique ou associé à une connectivite et ils étaient principalement en classe fonctionnelle II ou III.

- L'analyse du critère principal a montré une diminution du risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité par rapport aux monothérapies avec un HR d'environ 0,5. Ce résultat reposait principalement sur :
  - les hospitalisations pour aggravation de l'HTAP qui incluaient comme motif des signes d'insuffisance cardiaque droite et l'ajout d'un traitement par analogues de prostacycline et qui survenaient comme premier événement pour 4 % des patients sous bithérapie contre 10 % des patients sous tadalafil et 14 % des patients sous ambrisentan ;
  - la progression de l'HTAP qui a concerné environ 4 % des patients sous bithérapie et 3 % des patients sous tadalafil et 9,5 % des patients sous ambrisentan; ce sous-critère se fondait sur le périmètre de marche et la dégradation de la classe fonctionnelle ;
- D'un point de vue de la tolérance, comme attendu, certains événements indésirables sont plus fréquemment retrouvés lors de l'association de l'ambrisentan et du tadalafil, tels que des céphalées, des congestions nasales et des œdèmes des membres inférieurs, causant parfois l'arrêt du traitement. »

## 8.2 Nouvelles données d'efficacité disponibles chez l'enfant et l'adolescent

### 8.2.1 Efficacité

#### → Etude AMB112529

L'étude AMB112529 est une étude de phase IIb, multicentrique (dont France), randomisée, en ouvert (avec un simple aveugle appliqué aux évaluateurs), en groupes parallèles, ayant évalué la tolérance et la pharmacocinétique de deux doses d'ambrisentan (bras forte dose et faible dose allant de 2,5 mg à 10 mg) d'une durée de 24 semaines (6 mois) chez des enfants et adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (cf. schéma de l'étude, figure 1).

Tous les enfants ont reçu une posologie fixe au cours de la première semaine de traitement. A partir de la semaine 2 :

- la faible posologie d'ambrisentan a été définie comme 5 mg/j pour les enfants de  $\geq 35$  kg et 2,5 mg/j pour les enfants de 20 kg à 35 kg.

<sup>10</sup> Galiè N, Barberà JA, Frost AE and al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2015;373:834-44.

- la posologie élevée d'ambrisentan a été définie comme 10 mg/j chez l'enfant  $\geq 50$  kg, 7,5 mg/j chez enfants entre  $\geq 35$  kg et  $<50$  kg, et 5 mg/j chez les enfants entre  $\geq 20$  kg et  $<35$  kg.

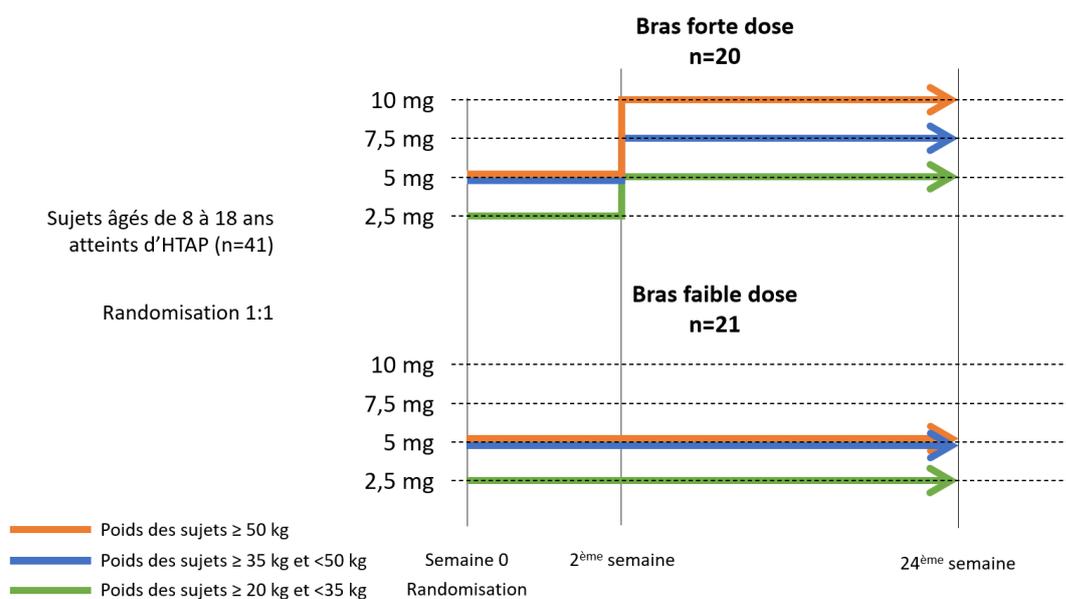


Figure 1 : schéma de l'étude AMB112529

A noter que l'étude devait inclure 66 patients, mais le recrutement de l'étude a été suspendu en 2013 par les autorités compétentes en raison de résultats toxiques non-cliniques observés chez le rat juvénile sur la diminution du poids du cerveau. Après, des études toxicologiques supplémentaires, les données disponibles n'ont pas permis d'établir la pertinence clinique de cette observation chez les enfants âgés de moins de 8 ans. Il a été convenu de clôturer l'étude avec l'accord de l'EMA en février 2019 et que la réduction du nombre de sujets à 40 était acceptable. Ainsi il a été décidé de ne pas relancer le recrutement de l'étude et l'analyse intermédiaire non-planifiée est devenue l'analyse finale de cette étude.

Au total, 41 enfants ont été inclus dans la population d'analyse. L'âge médian était de 13,0 ans, il s'agissait majoritairement de patientes (66 %) avec un poids médian de 36,10 kg. La majorité des patients avaient une forme idiopathique (n = 27/41 ; 66 %), 8 patients avaient une forme d'HTAP persistante malgré la réparation chirurgicale, 4 patients avec une HTAP secondaire à une connectivite et 2 patients avec une forme familiale. Ils recevaient un traitement continu pour l'HTAP à l'inclusion pour 80 % d'entre eux, principalement des prostanoïdes et des inhibiteurs de la PDE-5. Le périmètre de marche parcouru en 6 minutes à l'inclusion était de 425,2 mètres en moyenne (ET = 113,23).

Au total, 90,2 % des patients (n = 37/41) ont terminé l'étude. Les raisons de sortie d'étude ont été la survenue d'un événement indésirable ayant mené au décès pour 2 d'entre eux (insuffisance cardiaque et pneumonie), un perdu de vue et un à la discrétion de l'investigateur.

Les critères de jugement principaux ont été très nombreux. Il faut noter que le choix de la taille de l'échantillon s'est fondé uniquement sur la faisabilité de l'étude et non sur une hypothèse statistique. Seuls les résultats sur des critères d'efficacité sont présentés.

En l'absence de groupe contrôle et en l'absence d'hypothèse formulée à tester, les résultats suivants sont purement descriptifs car de nature exploratoire ; ils ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'ambrisentan :

- périmètre de marche : après 24 semaines de traitement, l'amélioration du score TM6 par rapport à l'inclusion était de +55,14 mètres ( $IC_{95\%} = [4,32 ; 105,95]$ ) dans le groupe faible dose et

- de +26,25 mètres (IC<sub>95%</sub> = [4,59 ; 57,09]) dans le groupe forte dose, pour une amélioration globale de 40,69 mètres (IC<sub>95%</sub> = [12,08 ; 69,31]) dans les deux bras combinés ;
- aggravation clinique de l'HTAP<sup>11</sup> : dans la population totale, le délai moyen avant l'aggravation clinique de l'HTAP était de 74,5 jours (écart-type de 43,79) ; ce délai moyen était similaire entre les 2 groupes de dose ;
  - classe fonctionnelle de l'OMS : au total sur les 37 patients analysés, après 24 semaines de traitement, 10 ont eu une amélioration de leur classe fonctionnelle, 26 n'ont pas eu de changement et un patient a eu une détérioration ;
  - taux plasmatiques de peptide N-terminal Natriurétique de Type Pro-B (NT-proBNP) : après 24 semaines de traitement, la diminution de la moyenne géométrique par rapport à l'inclusion était de 31 % (ET = 0,851) dans le groupe à faible dose et de 28 % (ET = 1,179) dans le groupe à forte dose.

### Etude AMB114588

L'étude AMB114588 est une étude d'extension en ouvert de l'étude AMB112529 ayant inclus 38 patients de cette étude qui avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance de l'ambrisentan et comme objectif secondaire d'obtenir des données complémentaires sur l'efficacité de l'ambrisentan dans cette population.

A la date de l'analyse intermédiaire du 23 août 2019 (l'analyse finale est estimée à juin 2024), 18 patients avaient complété l'étude (47 %) car ils avaient atteint l'âge de 18 ans. Au total, sur les 20 patients restants, 16 patients sont sortis de l'étude et 4 patients sont encore en cours de suivi dans cette étude. Les principales raisons de sortie de l'étude sont : événements indésirables (5 patients), à la discrétion de l'investigateur de l'étude (7 patients), retrait de consentement (2 patients) et perdus de vue (2 patients).

La durée moyenne d'exposition au traitement par ambrisentan était de 3,4 ans ± 1,8 ans (jusqu'à 6,4 ans), avec 63 % des patients traités pendant au moins 3 ans et 42 % pendant au moins 4 ans.

En l'absence de groupe contrôle et en l'absence d'hypothèse formulée à tester, les résultats suivants sont purement descriptifs car de nature exploratoire, ils ne permettent pas de démontrer l'efficacité de l'ambrisentan :

- périmètre de marche : à la date de l'analyse intermédiaire, l'amélioration du score TM6 par rapport à l'inclusion était de +44,82 mètres (ET = 82,115) pour l'ensemble des patients par rapport à l'inclusion dans l'étude AMB112529 ;
- aggravation clinique de l'HTAP : au total, 11 des 38 sujets (29 %) ont présenté une aggravation clinique de l'HTAP au cours de l'étude d'extension AMB114588 ;
- classe fonctionnelle de l'OMS : au total sur les 26 patients analysés, 15 ont eu une amélioration de leur classe fonctionnelle et 11 n'ont pas eu de changement par rapport à l'inclusion dans cette même étude ;

---

<sup>11</sup> L'aggravation clinique de l'HTAP se définit par la survenue de l'un de ces événements :

- un décès toutes causes confondues,
- une inscription sur la liste des transplantations pulmonaires ou une septostomie auriculaire,
- une détérioration de l'HTAP entraînant une hospitalisation,
- une modification de la dose d'ambrisentan, l'ajout ou la modification de la dose d'un traitement ciblé pour l'HTAP,
- une augmentation de la classe fonctionnelle OMS de l'HTAP,
- une diminution du score TM6,
- des signes/symptômes d'insuffisance cardiaque droite.

- taux plasmatiques de peptide N-terminal Natriurétique de Type Pro-B (NT-proBNP) : à la date de l'analyse intermédiaire, la diminution de la moyenne géométrique par rapport à l'inclusion était de 24,2 %.

A noter que sur les 38 patients de l'étude, 17 patients ont nécessité l'ajout d'un autre traitement spécifique de l'HTAP en association. Les raisons de cet ajout étaient principalement la détérioration de l'état clinique (n = 6 patients) et une efficacité insuffisante (n = 3).

### Analyse d'extrapolation bayésienne

Dans le cadre du plan de développement pédiatrique défini avec l'EMA, le laboratoire a fourni une analyse bayésienne pour évaluer la cohérence des données d'efficacité (score TM6) d'ambrisentan entre la population pédiatrique et la population adulte.

Il s'agissait d'une méta-analyse en modèle mixte à mesures répétées réalisée à partir des score TM6 à la semaine 24 de la population pédiatrique dans l'étude AMB112529 (n = 41 patients) et des patients adultes du score du bras ambrisentan monothérapie de l'étude AMBITION (n = 124 patients).

Cette analyse a suggéré que l'amélioration du périmètre de marche sur le périmètre de marche au test de 6 minutes (score TM6), de + 26,25 m (IC<sub>95%</sub> = [4,59 ; 57,09]) (groupe à forte dose) et de + 55,14 m (IC<sub>95%</sub> = [4,32 ; 105,95]) (groupe à faible dose) par rapport à l'inclusion, était cohérente avec les résultats rapportés chez l'adulte.

### Modélisation pharmacocinétique

Une modélisation pharmacocinétique avec analyse de simulation de dose (utilisant les données de l'étude AMB112529) avait pour objectif de caractériser la pharmacocinétique chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans atteints d'HTAP.

Les données de pharmacocinétique de l'ambrisentan chez des sujets âgés de 8 ans à moins de 18 ans atteints d'HTAP concordait avec celles observées chez l'adulte après ajustement de la dose en fonction du poids corporel.

Il n'y avait pas de corrélation apparente dans la population pédiatrique et chez les adultes entre l'exposition à l'ambrisentan et la variation par rapport à l'inclusion du périmètre de marche parcouru en 6 minutes (score TM6).

## 8.3 Qualité de vie

La qualité de vie des patients a été analysée dans les études AMB112529 et AMB114588 dans des analyses exploratoires à l'aide du SF-10 « *Health Survey for children* ». La qualité de vie ayant été évaluée dans des études en ouvert, à titre descriptif et sans comparaison à un groupe contrôle, aucun résultat ne peut être retenu sur ce critère.

## 8.4 Tolérance

### 8.4.1 Données issues des études cliniques : étude AMB112529 et AMB114588

Les données de tolérance ont porté sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'ambrisentan, c'est-à-dire 41 patients. Au total, l'exposition médiane au traitement a été de 176,6 semaines, c'est-à-dire 3,5 ans (min-max = 14,3 à 335,1 semaines).

## Événements indésirables (EI)

Dans l'étude AMB112529, 80 % (n = 33/41) des patients ont eu un EI : n = 17/21 dans le groupe faible dose et n = 16/20 dans le groupe à forte dose. Les EI les plus fréquents ont été les céphalées (n = 10), les affections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngites : n = 10, congestions nasales : n = 10, infections des voies respiratoires supérieures : n = 10) et les affections gastro-intestinales (nausées : n = 17, douleurs abdominales : n = 12).

Dans l'étude d'extension AMB114588, 89 % des patients (n = 34/39) ont eu un EI, les plus fréquemment rapportés étaient les infections des voies respiratoires supérieures (n = 10/38), les rhinopharyngites (n = 9/38) et les céphalées (n = 7/38).

## Événements indésirables graves (EIG) et décès

Dans l'étude AMB112529, un total de 9 EIG sont survenus au cours du traitement chez 8 patients : 6 EIG chez 6 patients dans le groupe à faible dose et 3 EIG chez 2 patients dans le groupe à forte dose.

Dans l'étude AMB114588, un total de 38 EIG survenus au cours du traitement ont été rapportés chez 21 patients (55 %). Les EIG survenus chez plus d'un sujet étaient l'HTAP (n = 3/38), l'anémie (n = 2/38), l'insuffisance cardiaque aiguë (n = 2/38) et la pneumonie (n = 2/38). Deux EIG (insuffisance cardiaque aiguë et retard de croissance) ont conduit à l'arrêt du traitement par ambrisentan. Trois EIG (augmentation de l'alanine aminotransférase, bloc auriculo-ventriculaire complet et hypotension) survenus chez un sujet ont conduit à l'interruption temporaire du traitement par ambrisentan.

Au total, 7 patients sont décédés au cours de ces deux études : 1 décès lié à une pneumonie, 2 décès liés à une insuffisance cardiaque aiguë, 2 décès liés à une HTAP, 1 décès lié à un retard de croissance et 1 décès lié à une insuffisance ventriculaire droite aiguë. Aucun des décès n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement par ambrisentan.

## EI d'intérêt particuliers

Concernant les EI d'intérêt particulier, dans l'étude AMB112529, il y a eu un cas d'anémie, un cas d'hypotension et des événements liés à l'œdème : œdème périphérique (n = 3), œdème facial (n = 3), angioœdème (n = 1), œdème de la paupière (n = 1) et œdème périorbital.

Dans l'étude d'extension à long terme (AMB114588), l'anémie était l'EI d'intérêt particulier le plus fréquemment rapporté, avec 11 événements chez 6 patients.

Concernant l'hépatotoxicité, il n'y a pas eu d'événement dans l'étude AMB112529, et il y a eu un événement avec une augmentation significative des ASAT/ALAT ( $\geq X 3$ ) dans l'étude d'extension.

Aucun de ces EI d'intérêt particulier n'a conduit à l'arrêt définitif du traitement par l'ambrisentan ou au retrait de l'étude AMB112529 ou de l'étude d'extension à long terme (AMB114588).

### 8.4.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

Le résumé des risques du PGR de VOLIBRIS (ambrisentan) du 14 juin 2019 est présenté dans le tableau ci-dessous :

<b>Risques importants identifiés</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Tératogénicité</li><li>– Diminution du taux d'hémoglobine/hématocrite, anémie, y compris anémie nécessitant une transfusion</li><li>– Hépatotoxicité</li></ul>
<b>Risques importants potentiels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Atrophie des tubules testiculaires/Infertilité masculine</li></ul>
<b>Informations manquantes</b>	Aucun

Depuis la dernière évaluation de VOLIBRIS (ambrisentan) par la Commission de la Transparence du 8 mars 2017, les risques importants et potentiels identifiés ont été supprimés car ces risques sont déjà inclus dans le RCP en vigueur et aucune mesure supplémentaire de pharmacovigilance ou de réduction des risques n'est en place ou jugée nécessaire.

### 8.4.3 Données issues des PSUR

Le laboratoire a fourni les données de tolérance pour VOLIBRIS (ambrisentan) issues du PSUR couvrant la période du 19 octobre 2015 au 18 octobre 2020 (5 ans)

Les principaux risques identifiés importants sont la tératogénicité, la diminution de l'hémoglobine et de l'hématocrite, y compris l'anémie nécessitant une transfusion, et l'hépatotoxicité.

Au cours de la période du 19 octobre 2015 au 18 octobre 2020, en plus des principaux risques identifiés, les signaux de tolérance suivants ont été identifiés : thrombocytopénie et épanchement de l'oreille moyenne. En l'absence de preuves, aucune association causale entre ces signaux et l'ambrisentan n'a été démontrée. Ainsi, ces signaux continuent d'être surveillés par la pharmacovigilance de routine.

Une utilisation hors AMM de l'ambrisentan dans la population pédiatrique (âgée de 8 ans à moins de 18 ans) a également été identifiée au travers des données de surveillance post-commercialisation. Ainsi, aux Etats-Unis, 1934 cas d'enfants et d'adolescents âgés de 8 ans à 17 ans ayant reçu de l'ambrisentan ont été recensés sur la période d'analyse, associés à un total de 5 279 événements. Les EI signalés correspondaient à ceux retrouvés très fréquemment dans le RCP (nausées, céphalées, diarrhées, dyspnées). Cependant, il est à noter que 76 cas de pneumonie ont été rapportés dans la population âgée de 8 ans à moins de 18 ans.

### 8.4.4 Données issues du RCP

« Liste tabulée des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des fréquences : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour les effets indésirables dose dépendants les fréquences de survenue correspondent à la dose la plus élevée d'ambrisentan. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Catégorie de système d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie (diminution de l'hémoglobine, diminution de l'hématocrite) <sup>1</sup>
Affections du système immunitaire	Fréquent	Réactions d'hypersensibilité (ex : angioœdème, éruption cutanée, prurit)
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées (incluant des céphalées sinusales, migraines) <sup>2</sup> , sensations vertigineuses
Affections oculaires	Fréquent	Vision floue, troubles visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Acouphènes <sup>3</sup>
	Peu fréquent	Perte soudaine de l'audition <sup>3</sup>
Affections cardiaques	Très fréquent	Palpitations

	Fréquent	Insuffisance cardiaque <sup>4</sup>
Affections vasculaires	Très fréquent	Bouffées vasomotrices <sup>5</sup>
	Fréquent	Hypotension, Syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Dyspnée <sup>6</sup> , congestion des voies respiratoires hautes (ex. nez, sinus) <sup>7</sup> rhinopharyngite <sup>7</sup>
	Fréquent	Epistaxis, rhinite <sup>7</sup> , sinusite <sup>7</sup>
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, diarrhée, vomissements <sup>5</sup>
	Fréquent	Douleurs abdominales, Constipation
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Elévation des transaminases hépatiques
	Peu fréquent	Atteinte hépatique (voir rubrique 4.4) hépatite auto-immune (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée <sup>8</sup>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Œdème périphérique, rétention hydrique, douleur/gêne thoracique <sup>5</sup> fatigue
	Fréquent	Asthénie

1 Voir paragraphe « Description de certains effets indésirables ».

2 La fréquence des céphalées apparait plus élevée avec 10 mg d'ambrisentan.

3 Des cas ont été observés uniquement dans une étude clinique contrôlée contre placebo, de l'ambrisentan associé au tadalafil.

4 La plupart des cas d'insuffisance cardiaque rapportés étaient associés à une rétention hydrique.

5 Ces fréquences ont été observées dans une étude clinique contrôlée de l'ambrisentan associé au tadalafil comparativement au placebo. Une incidence plus faible a été observée avec l'ambrisentan en monothérapie.

6 Des cas d'aggravation de dyspnée d'étiologie indéterminée ont été rapportés peu de temps après le début du traitement par ambrisentan.

7 L'incidence des congestions nasales pendant le traitement par ambrisentan est apparue dose-dépendante.

8 Eruption cutanée incluant des éruptions érythémateuses, des éruptions généralisées, des éruptions papuleuses et des éruptions prurigineuses. »

Pour plus d'informations, se référer à la rubrique 4.4 du RCP.

## 8.5 Résumé & discussion

La demande d'extension d'indication pédiatrique de VOLIBRIS (ambrisentan) dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) en classe fonctionnelle II et III chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus repose principalement sur :

- l'étude AMB112529 de phase IIb, randomisée en ouvert comparant deux dosages d'ambrisentan et dont l'objectif était d'évaluer, sur une durée de 24 semaines, la sécurité, la tolérance, l'efficacité et la pharmacocinétique de l'ambrisentan chez 41 enfants et adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans atteints d'HTAP ainsi que sur les données intermédiaires de sa phase d'extension en ouvert (étude AMB114588).
- une analyse d'extrapolation bayésienne et une modélisation pharmacocinétique pour évaluer la cohérence des données d'efficacité (score TM6) d'ambrisentan entre la population pédiatrique et la population adulte.

### → Efficacité (dont qualité de vie)

Au total, 41 enfants ont été inclus dans la population d'analyse au lieu des 66 prévus initialement. Les patients (66% de filles) avaient un âge médian de 13,0 ans et un poids médian de 36,10 kg. La majorité des patients avaient une forme idiopathique (n = 27/41 ; 66 %), et recevaient un traitement continu pour l'HTAP à l'instauration pour 80 % d'entre eux, principalement des prostanoides et des inhibiteurs de la PDE-5.

Le périmètre de marche parcouru en 6 minutes à l'inclusion était de 425,2 mètres en moyenne (ET = 113,23).

Dans la période d'extension en ouvert, 38 patients ont été inclus, avec une durée moyenne d'exposition au traitement par ambrisentan de 3,4 ans ± 1,8 ans (jusqu'à 6,4 ans).

En l'absence de groupe contrôle et en l'absence d'hypothèse statistique formulée à tester, les résultats de ces études sont purement descriptifs. **À noter que sur les 38 patients de l'étude de suivi, 17 patients ont nécessité l'ajout d'un autre traitement spécifique de l'HTAP en association.** Les raisons de cet ajout étaient principalement la détérioration de l'état clinique (n = 6 patients) et une efficacité insuffisante (n = 3).

Les données pharmacocinétiques n'ont pas montré de relation de dose-réponse en termes d'efficacité.

### → Tolérance

Les données de tolérance ont porté sur l'ensemble des patients randomisés ayant reçu au moins une dose d'ambrisentan, c'est-à-dire 41 patients. Au total, avec la période d'extension en ouvert, l'exposition médiane au traitement a été de 176,6 semaines, c'est-à-dire 3,5 ans (min-max = 14,3 à 335,1 semaines).

Dans l'étude d'extension à long terme, 89 % des patients (n = 34/39) ont eu un EI, les plus fréquemment rapportés étaient les infections des voies respiratoires supérieures (n = 10/38), les rhinopharyngites (n = 9/38) et les céphalées (n = 7/38). Plus de la moitié des patients (55 %) ont eu un EIG au cours de la période d'extension. Les EIG survenus chez plus d'un sujet étaient l'HTAP (n = 3/38), l'anémie (n = 2/38), l'insuffisance cardiaque aiguë (n = 2/38) et la pneumonie (n = 2/38).

Au total, 7 patients sont décédés au cours de ces deux études. Aucun des décès n'a été considéré par l'investigateur comme étant lié au traitement par ambrisentan.

Concernant les EI d'intérêt particulier, dans l'étude d'extension à long terme (AMB114588), l'anémie était l'EI d'intérêt particulier le plus fréquemment rapporté, avec 11 événements rapportés chez 6 patients.

D'après les données de surveillance post-commercialisation de son utilisation hors AMM aux Etats-Unis chez 1 934 d'enfants et d'adolescents âgés de 8 ans à 17 ans, les EI signalés correspondaient à ceux du RCP. Cependant, il est à noter que 76 cas de pneumonie ont été rapportés dans la population âgée de 8 ans à moins de 18 ans.

Les données pharmacocinétiques n'ont pas montré de relation de dose-réponse en termes de tolérance.

## → Discussion

Compte tenu :

- de résultats disponibles chez l'enfant âgés de 8 à 18 ans :
  - uniquement dans une étude non comparative et sa phase d'extension ;
  - sur un effectif réduit de patients (n=41) ;
  - de l'absence de critère de jugement principal unique ;
  - d'hypothèse statistique à tester bien qu'il s'agisse d'une affection pédiatrique rare ;
  - de données ne permettant pas d'apprécier la taille d'effet car réalisées sur la différence par rapport à l'inclusion (environ 40 mètres rapport à l'inclusion sur le sur le périmètre de marche (score TM6) à la semaine 24 et environ 45 mètres après 3,4 ans de suivi médian) ;
  - de l'absence de données de morbi-mortalité car aucun lien entre l'évaluation du périmètre de marche et la morbi-mortalité n'est établi<sup>12</sup> ;
- des résultats d'efficacité démontrés chez l'adulte :
  - démonstration d'une amélioration modeste par rapport au placebo (environ de 30 à 60 mètres) sur le périmètre de marche (score TM6) en monothérapie ;
  - démonstration d'une diminution du risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité de l'association ambrisentan/tadalafil par rapport aux monothérapies ;
  - de l'absence de données robuste sur la qualité de vie alors qu'il s'agit d'un critère cliniquement pertinent pour les enfants ayant une HTAP ;
- de la cohérence des résultats observés chez l'enfant par rapport à ceux de l'adulte, suggérée par une analyse d'extrapolation bayésienne et des données de pharmacocinétique ;
- du profil de tolérance, semblant similaire à celui de l'adulte,
  - à l'exception de plusieurs cas de pneumonie rapportés chez l'enfant ;
  - mais portant sur un faible nombre de patients ne permettant pas de conclure

l'impact sur la morbi-mortalité et sur la qualité de vie des enfants traités n'est pas démontré. Il n'est pas attendu d'impact sur l'organisation des soins.

En conséquence, VOLIBRIS (ambrisentan) n'est pas susceptible d'apporter une réponse partielle supplémentaire au besoin médical insuffisamment couvert identifié.

---

<sup>12</sup> A. Peacock and al. Endpoints in pulmonary arterial hypertension: the role of clinical worsening. Current Opinion in Pulmonary Medicine 2010; 16 (suppl 1):S1-S9

## 8.6 Programme d'études

### 8.6.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

→ Les résultats de l'analyse finale de l'étude AMB114588 sont attendus pour juin 2024.

### 8.6.2 Dans une nouvelle population d'âge

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
<b>Population pédiatrique âgée de 2 ans à 8 ans et atteinte d'HTAP</b>		
Etude 112530	« Efficacité et sécurité de l'ambrisentan chez les enfants âgés de 2 à 8 ans »	Non connu

## 9. Place dans la stratégie thérapeutique

L'objectif de la prise en charge est principalement d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients.

La prise en charge de l'HTAP chez l'enfant est effectuée en fonction de la stratification des risques (progression des symptômes, classification fonctionnelle de l'OMS<sup>13</sup>, certains paramètres échographiques). L'HTAP étant une maladie évolutive à court terme, un suivi régulier est nécessaire afin de détecter précocement l'aggravation clinique pour permettre ainsi une escalade thérapeutique le plus tôt possible. L'évaluation du pronostic est importante pour le choix du traitement initial et l'évaluation de la réponse au traitement

L'algorithme de traitement de l'HTAP de l'enfant est extrapolé de celui de l'adulte malgré des données chez l'enfant limitées et de méthodologie peu rigoureuse (pas d'essais cliniques contrôlés randomisés).

Il est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention d'effectuer un test de vasoréactivité aiguë afin d'identifier les potentiels répondeurs (<10%) à un traitement par inhibiteurs calciques.

Chez les non répondeurs, chez les patients à risque faible il est recommandé d'introduire un traitement en monothérapie (antagonistes de récepteurs à l'endothéline, les inhibiteurs des PDE5i ou les analogues de la prostacycline) soit d'emblée en bithérapie. Chez les patients à risque élevé, il est recommandé d'utiliser d'emblée les analogues de la prostacycline par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Actuellement, en plus de l'ambrisentan, seul le bosentan (antagoniste des récepteurs à l'endothéline par voie orale) et le sildénafil (inhibiteurs des PDE5 par voie orale) ont l'AMM chez l'enfant et sont pris en charge en France dans cette indication pédiatrique.

La création d'une anastomose de Potts est une alternative ou une étape avant la transplantation pulmonaire à proposer dans les formes échappant à un traitement triple.

<sup>13</sup> La classification fonctionnelle de l'OMS s'effectue en fonction de la gravité des symptômes :

- Classe I : HTAP sans limitation fonctionnelle pour les activités physiques habituelles qui n'induisent pas de dyspnée ou de fatigue excessive, ni de douleurs thoraciques ou de sensations lipothymiques ;
- Classe II : HTAP avec limitation fonctionnelle légère pour les activités physiques qui induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos ;
- Classe 3 : HTAP avec limitation fonctionnelle importante pour les activités physiques qui, même légères induisent une dyspnée ou une fatigue excessive, des douleurs thoraciques ou des sensations lipothymiques. Ces patients ne sont pas gênés au repos ;
- Classe 4 : HTP avec incapacité à réaliser toute activité physique et ou signes d'insuffisance cardiaque droite. Une dyspnée et/ou une fatigue peut apparaître même au repos. Le handicap est augmenté par n'importe quelle activité physique.

### Place de VOLIBRIS (ambrisentan) dans la stratégie thérapeutique :

VOLIBRIS (ambrisentan) doit être utilisé, seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants âgés de 8 ans et plus en classe fonctionnelle II et III. Il s'agit d'un traitement de 1<sup>ère</sup> intention.

Il s'agit d'une alternative à TRACLEER (bosentan) et à REVATIO (sildénafil).

Il est rappelé que ce traitement doit être uniquement instauré et contrôlé par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire.

## 10. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 10.1 Service Médical Rendu

- L'HTAP est une maladie pulmonaire rare, pouvant engager le pronostic vital, caractérisée par une augmentation des pressions artérielles pulmonaires et pouvant aboutir à une insuffisance cardiaque droite. L'asthénie, la dyspnée d'effort progressive, les douleurs thoraciques et les pertes de connaissance constituent les signes cliniques les plus fréquents.
- La spécialité VOLIBRIS (ambrisentan) est un médicament à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de VOLIBRIS (ambrisentan) est en l'état actuel des données mal établi dans cette population compte tenu de l'absence de donnée comparative et des limites des études déposées par le laboratoire. Cependant le profil de tolérance de l'ambrisentan est connu car proche de celui observé chez l'adulte. Ainsi, le rapport efficacité/ effet indésirable est modéré.
- Il existe des alternatives thérapeutiques (cf. paragraphe 5 « Comparateurs cliniquement pertinent »).
- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention (cf. paragraphe place dans la stratégie thérapeutique).

#### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la gravité de la maladie et de sa faible prévalence ;
- du besoin médical partiellement couvert chez les enfants ayant une HTAP ;
- de l'absence de réponse au besoin identifié en raison d'un impact non démontré sur la morbi mortalité des enfants traités en l'absence de données comparatives ;
- de l'absence de démonstration d'un impact sur la qualité de vie et sur l'organisation des soins ;

VOLIBRIS (ambrisentan) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOLIBRIS (ambrisentan) est modéré seul ou en association, dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adolescents et les enfants (âgés de 8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle II et III (classification OMS).**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VOLIBRIS 2,5 mg comprimés pelliculés sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de VOLIBRIS 5 et 10 mg comprimés pelliculés sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.**

## 10.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu de :

- l'absence de démonstration de l'efficacité de VOLIBRIS (ambrisentan) chez les enfants et adolescents âgés de 8 ans et plus en raison de l'absence de données comparatives ;
- de la cohérence des résultats observés chez l'enfant par rapport à ceux de l'adulte, suggérée par une analyse d'extrapolation bayésienne et des données de pharmacocinétique pour lequel il y a eu une démonstration d'une amélioration modeste par rapport au placebo sur le périmètre de marche en monothérapie et une démonstration d'une diminution du risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité de l'association ambrisentan/tadalafil par rapport aux monothérapies ;
- du profil de tolérance, semblant similaire à celui de l'adulte, à l'exception de plusieurs cas de pneumonie rapportés chez l'enfant ;

**la Commission de la Transparence considère que VOLIBRIS (ambrisentan) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prise en charge des enfants et adolescents à partir de 8 ans ayant une hypertension artérielle pulmonaire en classe fonctionnelle II et III.**

## 10.3 Population cible

La population cible de VOLIBRIS (ambrisentan) correspond aux patients âgés de 8 ans à moins de 18 ans atteints d'HTAP en classe fonctionnelle II et III, qu'elle soit idiopathique, familiale, congénitale corrigée ou associée à une connectivite.

L'incidence réelle de l'HTAP chez l'enfant est inconnue. Des données épidémiologiques européennes ont estimé la prévalence et l'incidence de l'HTAP congénitale, avec une prévalence de 10,1 à 15,6 cas par million d'enfants. Quant à la forme idiopathique, la prévalence est de 2,1 à 4,4 cas par million d'enfants par an<sup>14</sup>. De plus, selon les données du registre français 10 % des patients sont atteints de la forme familiale<sup>15</sup>.

Par ailleurs, d'après les données démographiques et nationales de l'INSEE, le nombre d'enfants et d'adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans en France est de 8 441 136 au 1<sup>er</sup> janvier 2021 (Insee, 2021).

Ainsi, le nombre d'enfants et d'adolescents atteints d'HTAP :

- congénitale est estimé entre 85 à 132 patients
- idiopathique est estimé entre 17 à 37 patients
- familiale est estimée à 17 patients

soit un total de 186 enfants et adolescents âgés de 8 ans à moins de 18 ans.

<sup>14</sup> Beghetti et al. (2019). Treatment of pediatric pulmonary arterial hypertension: A focus on the NO-sGC-cGMP pathway. *Pediatric Pulmonology*, 54(10), 1516–1526.

<sup>15</sup> Beghetti et al. (2012). Nouveaux traitements de l'hypertension pulmonaire en pédiatrie. *Revue Médicale Suisse*, 2(329), 423 - 427

La prévalence spécifique des enfants et adolescents atteints d'HTAP associée à une connectivité n'est pas connue mais ne représenterait qu'une fraction des types d'HTAP. Ainsi, le total de cette population serait de l'ordre de 200 patients au maximum.

Enfin, en faisant l'hypothèse que la répartition des patients entre les différentes classes fonctionnelles est similaire entre la population adulte et la population pédiatrique, il peut être estimé que parmi les patients âgés de 8 ans à moins de 18 ans, 24% seraient en classe fonctionnelle II et 63% en classe fonctionnelle III<sup>16</sup>.

On peut donc estimer la population cible de l'HTAP pédiatrique (8 ans à moins de 18 ans) en classe fonctionnelle OMS / NYHA II et III à 174 patients en France.

**La population cible de VOLIBRIS (ambrisentan) est estimée à 174 patients.**

## 11. Autres Recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Portée de l'avis

En vertu de l'article R. 163-3 du code de la sécurité sociale, les spécialités génériques appartenant aux mêmes groupes génériques dont la spécialité de référence est inscrite sur la liste sécurité sociale ou sur la liste collectivités sont considérées comme remplissant la même condition de SMR que cette spécialité de référence.

En conséquence, le présent avis, en ce qu'il porte sur le niveau de SMR, s'applique aux spécialités génériques appartenant au groupe générique dont VOLIBRIS (ambrisentan) est la spécialité de référence.

---

<sup>16</sup> Humbert et al. (2006). Pulmonary Arterial Hypertension in France. American journal of respiratory and critical care medicine, 173(9), 1023–1030.

## 12. Informations administratives et réglementaires

<b>Calendrier d'évaluation</b>	Date de validation administrative* : 29 décembre 2021. Date d'examen : 19 octobre 2022. Date d'adoption : 9 novembre 2022.
<b>Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)</b>	Non
<b>Expertise externe</b>	Oui
<b>Présentations concernées</b>	<b>VOLIBRIS 10 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 386 580 6 4) <b>VOLIBRIS 5 mg, comprimé pelliculé</b> – plaquette(s) thermoformée(s) PVC PVDC aluminium de 30 comprimés (CIP : 34009 386 578 1 4) <b>VOLIBRIS 2,5 mg, comprimé pelliculé</b> – 1 flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec fermeture de sécurité enfant de 30 comprimés (CIP : 34009 302 408 7 8)
<b>Demandeur</b>	GlaxoSmithKline
<b>Liste concernée</b>	Collectivités (CSP L.5123-2)
<b>AMM</b>	Date initiale (procédure centralisée) : AMM initiale de VOLIBRIS (5 et 10 mg) seul, chez les adultes Date des rectificatifs et teneur : – 20/11/2015 : extension d'indication de VOLIBRIS (5 et 10 mg) en association, chez les adultes – 22/09/2021 : extension d'indication de VOLIBRIS (5 et 10 mg) seul ou en association, chez les enfants et adolescents (de 8 ans à moins de 18 ans) et enregistrement d'un nouveau dosage 2,5 mg développé pour la population pédiatrique PGR européen
<b>Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier</b>	Liste I Médicament orphelin (Avril 2005 – Avril 2018), Médicament en réserve hospitalière (RH) Médicament à prescription hospitalière (PH) Médicament à prescription initiale hospitalière (PIH) Médicament de prescription initiale et renouvellement réservés aux spécialistes en pneumologie, en cardiologie, en médecine interne ou en pédiatrie Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
<b>Code ATC</b>	C02KX02

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire