

AMBRISENTAN

en hipertensión arterial pulmonar

Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía
09/11/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ambrisentan

Indicación clínica solicitada: Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)

Autores / Revisores: M^ª Soledad Delgado Rey, Francisco Sierra García, Cristina Martínez-Gil.

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones, y enviado por correo electrónico a las principales sociedades científicas relacionadas, al Grupo Hospitalario Andaluz de Evaluación de Medicamentos (GHEMA) y al laboratorio fabricante. Su repercusión en el informe final se refleja en el anexo correspondiente.

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: No existe conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Justificación de la solicitud: Revisión a solicitud del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía, por tratarse de un fármaco novedoso cuyas indicaciones aprobadas son relevantes en el ámbito de la atención sanitaria especializada.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Ambrisentan

Nombre comercial: Volibris[®]

Laboratorio: Glaxo Groups Ltd.

Grupo terapéutico: Otros anti-hipertensivos **Código ATC:** C02KX02

Vía de administración: Oral

Tipo de dispensación: Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario (H).

Vía de registro: Procedimiento Centralizado. (Medicamento huérfano).

Forma farmacéutica y dosis	Unidades por envase	Código	Coste por unidad PVL con IVA
5 mg comprimidos	30 comp.	6609170	71,66 €
10 mg comprimidos	30 comp.	6624234	71,66 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ET_A). Ambrisentan bloquea el subtipo ET_A del receptor, que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardiacos, evitando la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas.

Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ET_A en lugar de por el receptor ET_B conserve la producción mediada por el receptor ET_B de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

EMA:

Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio. Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

Fecha de autorización: 21 de abril de 2008.

FDA:

Tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (OMS grupo 1) clasificados como clase funcional II o III de la OMS, para mejorar su capacidad para realizar ejercicio y retrasar el empeoramiento clínico.

Fecha de autorización: 15 de junio de 2007.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de Ambrisentan es de un comprimido de 5 mg por vía oral una vez al día. Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y se recomienda tragarlos enteros.

En pacientes con síntomas en clase III, se ha observado que Ambrisentan 10 mg aporta una eficacia adicional; sin embargo, también se ha observado un aumento en los casos de edema periférico. Los pacientes con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo pueden requerir Ambrisentan 10 mg para obtener una eficacia óptima. Para aquellos pacientes en los que la dosis de 5 mg sea bien tolerada, se puede considerar un aumento de la dosis hasta 10 mg.

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años, ni en insuficiencia renal leve-moderada. No se debe iniciar el tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática grave, ni en aquellos con elevación de los valores de aminotransferasas hepáticas clínicamente significativa (más de 3 veces el límite superior de la normalidad (>3xLSN)).

4.4 Farmacocinética.

Absorción: Se absorbe rápidamente tras la absorción oral. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente a las 1,5 horas, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos.

Distribución: presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. Se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa1-glicoproteína ácida.

Metabolismo: se metaboliza en hígado por varias isoenzimas UGTs (1A9S, 2B7S y 1A3S) para formar un glucurónido de ambrisentan (13%). También es metabolizada por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar el 4-hidroximetil ambrisentan (21%) (inactivo), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroximetilambrisentan glucurónido (5%). Cabe esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición a ambrisentan.

Eliminación: principalmente por vía biliar (ambrisentan y metabolitos). No experimenta excreción renal significativa. Un 22% es eliminado por vía renal (un 3,3% ambrisentan inalterado). La semivida de eliminación plasmática en humanos está entre 13,6 y 16,5 horas.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos similares para esta indicación.

Ver tabla 1

Tabla 1: Características comparadas con otros medicamentos similares para HAP clase II-III de administración oral				
Nombre	Bosentan (Incluido en la GFT de Hospitales de Andalucía)	Sildenafil (Incluido en la GFT de Hospitales de Andalucía)	Sitaxentan (No autorizado por la FDA)	Ambrisentan
Presentación	Tracleer® Comprimidos 62,5 mg y 125 mg	Revatio® Comprimidos 20 mg	Thelin® Comprimidos 100 mg	Volibris® Comprimidos 5 mg
Posología	Dosis inicial de 62,5 mg/12h durante 4 semanas, dosis de mantenimiento de 125 mg/12h.	20 mg tres veces al día	100 mg/24h	5 mg/24h Puede ser necesario aumentar la dosis a 10 mg/24 h
Mecanismo de acción	Antagonista no selectivo ET _A y ET _B	Inhibidor PDE5	Antagonista selectivo ET _A (*)	Antagonista selectivo ET _A (*)
Indicaciones autorizadas	<ul style="list-style-type: none"> HAP clase funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en: <ul style="list-style-type: none"> HAP primaria (idiopática y familiar) HAP secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger. También se han observado mejorías en pacientes de clase funcional II de la OMS. 	HAP grado funcional II y III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada con enfermedades del tejido conjuntivo.	<ul style="list-style-type: none"> HAP categoría funcional III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en hipertensión pulmonar primaria y en hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conjuntivo. 	<ul style="list-style-type: none"> HAP clase funcional II y III de la OMS. Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> Mayor experiencia de uso que sitaxentan y ambrisentan. Mayor evidencia en niños. 	<ul style="list-style-type: none"> No requiere monitorización de enzimas hepáticos, ni ninguna otra monitorización de rutina. No interacciona con warfarina. No es teratógeno. Coste (Considerando 20 mg c/8h). 	<ul style="list-style-type: none"> Una toma diaria 	<ul style="list-style-type: none"> Una toma diaria No interacciona con warfarina, sildenafil, tadalafilo, digoxina ni con anticonceptivos orales. La hepatotoxicidad parece ser menor que con bosentan y sitaxentan.
Inconvenientes	<ul style="list-style-type: none"> Hepatotoxicidad. Requiere monitorización regular de enzimas hepáticos. Teratógeno Los anticonceptivos hormonales no se consideran métodos seguros. Potencial descenso en la hemoglobina. Necesidad de realizar análisis sanguíneos antes de iniciar el tratamiento y regularmente. Interacción con warfarina y sildenafil Potencial edema periférico 	<ul style="list-style-type: none"> Debido al riesgo de hipotensión grave, no puede usarse junto con nitratos. Necesidad de realizar revisiones oftalmológicas. Considerar otra alternativa en caso de enfermedad ocular 	<ul style="list-style-type: none"> Base de datos de seguridad limitada Hepatotoxicidad. Requiere monitorización regular de enzimas hepáticos. Teratógeno Aumenta la exposición a estrógenos. Potencial descenso en la hemoglobina. Necesidad de hemograma antes de iniciar el tratamiento y regularmente. Interacción con warfarina 	<ul style="list-style-type: none"> Base de datos de seguridad limitada Hepatotoxicidad. Requiere monitorización regular de enzimas hepáticos. Teratógeno Potencial descenso en la hemoglobina. Necesidad de realizar análisis sanguíneos antes de iniciar el tratamiento y regularmente. Potencial edema periférico

(*)Esta selectividad no ha demostrado tener implicaciones clínicas, ya que no se han realizado estudios comparativos.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone del informe EPAR de la EMEA⁶ y del informe CEDER de la FDA¹⁵. Se describen dos ensayos clínicos pivotaes fase III, de idéntico diseño metodológico (a excepción de las dosis de ambrisentan utilizadas), aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas de duración: ARIES-1 (AMB-320) y ARIES-2 (AMB-321).

El CADIME realizó una búsqueda bibliográfica con fecha 07 de octubre de 2009. Se dispone de una publicación de los ensayos clínicos pivotaes: Galiè N, *Circulation* 2008¹

Otros estudios:

- McGoon MD, *Chest* 2009³. Estudio abierto en 36 pacientes que previamente habían interrumpido el tratamiento con bosentan o sitaxentan debido a haber experimentado importantes elevaciones en las pruebas de función hepática. Ninguno de los pacientes presentó una elevación de aminotransferasas por encima de tres veces el límite superior normal que requiriera la suspensión del tratamiento con ambrisentan. Solo uno de los pacientes experimentó un aumento por encima de este límite, pero respondió adecuadamente a la reducción de la dosis de ambrisentan.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Resultados de eficacia ARIES-1 y ARIES-2 Referencia: EPAR⁶, CDER¹⁵, Galiè N, *Circulation* 2008¹

-Diseño: ensayos clínicos en fase III, randomizados, doble-ciegos, controlados con placebo, multicéntricos, que estudiaban la eficacia de ambrisentan a diferentes dosis en hipertensión arterial pulmonar.

-Duración del estudio : 12 semanas

-Criterios de inclusión: Pacientes > 18 años con HAP, idiopática o asociada a enfermedad del tejido conectivo, a infección por VIH o consumo de anorexígenos.

-Criterios de exclusión:

- Pacientes en tratamiento con bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol, iloprost o teprostinil.
- Pacientes con una distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) <150 m o >450m.
- Pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas)

-Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:

ARIES 1 (Aleatorización 1:1:1)

Ambrisentan 5 mg/24h
Ambrisentan 10 mg/24h
Placebo /24h

ARIES 2 (Aleatorización 1:1:1)

Ambrisentan 2,5 mg/24h
Ambrisentan 5 mg/24h
Placebo /24h

-Objetivo principal: determinar el efecto de ambrisentan en la capacidad para realizar ejercicio físico.

-Variable principal: variación producida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M) tras 12 semanas de tratamiento, en relación a placebo. La población de análisis de eficacia fue la población ITT (pacientes que recibieron al menos una dosis de tratamiento).

-Nº de pacientes: Se aleatorizaron 394 (202 en ARIES-1 y 192 en ARIES-2). 393 recibieron al menos una dosis de tratamiento (201 en ARIES-1 y 192 en ARIES-2).

-Pérdidas: 41 pacientes (10%)

-La mayor parte de los pacientes pertenecían a la clase funcional de la OMS III (55%) y II (38%). El 64% de los pacientes tenían HAP primaria.

Tabla 2: Resultados ARIES-1 (AMB-320)				
Variable evaluada en el estudio	Placebo (N= 67)	Ambrisentan 5 mg (N= 67)	Ambrisentan 10 mg (N= 67)	Los dos grupos de Ambrisentan combinados (N= 134)
Resultado principal				
Variación del TM6M semana 12 (metros)				
Media (DE)	-7,8 (78,88)	22,8 (82,98)	43,6 (65,91)	33,2 (75,37)
IC 95%	-27,1 a 11,4	2,5-43,0	27,5-59,6	20,3-46,0
Ajustado respecto a placebo	-	30,6	51,4	41,0
IC 95%	-	2,9-58,3	26,6-76,2	18,4-63,6
p	-	0,008	<0,001	<0,001
Resultados secundarios de interés				
Empeoramiento clínico				
	6	3	3	6
p		0,31	0,29	0,21
Cambio en la clase funcional de la OMS				
Mejora	16/67 (23,9%)	19/67(28,4%)	20/67(29,9%)	39/134 (29,1%)
Deterioro	11/67 (16,4%)	1/67 (1,5%)	3 /67 (4,5%)	4/134 (3%)
p	-	0,074	0,072	0,036

Tabla 3: Resultados ARIES-2 (AMB-321)				
Variable evaluada en el estudio	Placebo (N= 65)	Ambrisentan 2,5 mg (N= 64)	Ambrisentan 5 mg (N= 63)	Los dos grupos de ambrisentan combinados (N= 127)
Resultado principal				
Variación del TM6M semana 12 (metros)				
Media (DE)	-10,1 (93,79)	22,2 (82,67)	49,4 (75,36)	35,7 (79,99)
IC 95%	-33,3 a 13,2	1,6-42,9	30,4-68,3	21,6-49,7
Ajustado respecto a placebo	-	32,3	59,4	45,8
IC 95%	-	1,5-63,1	29,6-89,3	20,2-71,3
p	-	0,022	<0,001	<0,001
Resultados secundarios de interés				
Empeoramiento clínico (muerte, trasplante de pulmón, hospitalización debido a la HAP,				
	14	3	3	6
p		0,005	0,008	<0,001
Cambio en la clase funcional de la OMS				
Mejora	11/65 (16,9%)	10/64(15,6%)	9/63(14,3%)	19/127 (15%)
Deterioro	12/65 (18,5%)	3/64 (4,7%)	2 /63 (3,2%)	5/127 (3,9%)
p	-	0,215	0,172	0,117

Los estudios pivotaes han mostrado un efecto estadísticamente significativo de ambrisentan en la variable principal, el test de la marcha de los 6 minutos, en todos los grupos de dosis estudiados. El efecto de ambrisentan 5 mg en el estudio ARIES-1 es el doble del obtenido en el estudio ARIES-2. No se han identificado las razones que puedan explicar esta diferencia. Teniendo en cuenta esta diferencia en los resultados obtenidos y la diferencia en las zonas geográficas (ARIES-1 fue llevado a cabo mayoritariamente en EEUU y ARIES-2 se realizó fuera de EEUU) no se considera adecuado un análisis combinado de los resultados de los dos estudios.

Las variables secundarias de mayor interés son el empeoramiento clínico y el cambio en la clase funcional de la OMS. En el estudio ARIES-1, en ninguno de los grupos de ambrisentan se demostró un efecto significativo respecto a placebo en ninguna de estas variables. En el estudio ARIES-2, el efecto de ambrisentan sobre la variable de empeoramiento clínico sí fue estadísticamente significativo en los dos grupos de dosis. En cambio, la modificación en la clase funcional de la OMS no fue significativa.

La FDA no está convencida de que la dosificación de ambrisentan una vez al día sea la pauta óptima, por lo que ha solicitado al titular de la autorización que estudie la dosificación dos veces al día.

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

-Validez interna:

Teniendo en cuenta las limitaciones propias de la enfermedad estudiada, una enfermedad rara, se considera que los estudios pivotaes son de buena calidad.

Se compara el nuevo medicamento frente a placebo. Habría sido deseable introducir un grupo de tratamiento con comparador activo. La variable principal, el test de la marcha de los 6 minutos, se considera un criterio de valoración de la eficacia válido en estudios de HAP. La duración del estudio, 12 semanas, es suficiente para proporcionar resultados de eficacia de importancia clínica (mejora de la capacidad para realizar ejercicio físico), pero no es suficientemente largo para evaluar el efecto de ambrisentan sobre la supervivencia.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio de extensión ARIES E, que incluía 383 pacientes de los ensayos ARIES 1 y ARIES 2. Es un estudio de seguimiento de 2 años de duración, en el que se mantienen los resultados obtenidos en los estudios ARIES. La estimación de Kaplan-Meier de supervivencia a un año fue de 94% y del 88% a los dos años. Estos resultados son similares a las estimaciones con bosentan (93% y 84% respectivamente).

-Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital:

No se compara frente a ninguna de las alternativas utilizadas en la práctica clínica, por lo que no se puede establecer el lugar que ocupa ambrisentan en la terapéutica

-Relevancia clínica de los resultados:

En base a los resultados obtenidos podemos afirmar que ambrisentan es superior a placebo mejorando la capacidad para realizar ejercicio físico en pacientes con HAP clase II y III de la OMS.

Los siguientes cuestionarios y escalas de valoración se presentan en forma de anexo, al final de este informe de evaluación.

- Escala de Jadad para ensayos de superioridad
- Cuestionario de aplicabilidad

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

En una revisión de Opitz CF et al (Eur Heart J 2008)⁹, se concluye que ambrisentan es una buena opción terapéutica en aquellos pacientes con HAP en tratamiento con fármacos susceptibles de interaccionar con ARE_S (antagonistas del receptor de endotelina), así como por presentar menor hepatotoxicidad, pero expresa la necesidad de realizar estudios que ayuden a posicionar el ambrisentan en el tratamiento de la HAP así como del resto de ARE_S. También concluye que las diferencias observadas entre los diferentes ARE_S a nivel de interacciones, dosis e incidencia de efectos adversos se deben más a sus propiedades químicas o farmacológicas que a su diferente selectividad por el receptor de endotelina.

En una revisión sistemática de Torres F (Int J Clin Pract 2007)¹⁴, concluye que si bien todos los ARE_S demuestran en todos los ensayos un aumento del TM6M, para otras variables tal como el tiempo hasta el empeoramiento clínico o empeoramiento de la clase funcional no se logra demostrar una mejoría con todos.

Se dispone de una revisión sistemática Cochrane²⁹ que ha sido actualizada recientemente (diciembre 2008) sobre AREs para la HAP. Incluye 11 ensayos clínicos aleatorizados con 1457 pacientes, con una duración de 12 semanas a 6 meses. Resultados: Después del tratamiento, los pacientes tratados AREs pueden caminar un promedio de 33,7 metros (intervalos de confianza del 95%: 24,9-42,5 metros) más que los tratados con placebo en una prueba de caminata de 6 minutos. Los AREs mejoraron más a los pacientes el estado de la clase funcional de la OMS/NYHA que el placebo (OR 1,6; IC 95%: 1,2 a 2,1) y redujeron la probabilidad de deterioro de la clase funcional en comparación con placebo (OR 0,26; IC 95%: 0,16 a 0,42). Sólo hubo una tendencia de los AREs a reducir la mortalidad (OR 0,48; IC 95%: 0,21 a 1,09) y hay datos limitados que sugieren que los AREs mejoran la puntuación del índice de disnea de Borg y la hemodinámica cardiopulmonar en los pacientes sintomáticos. La toxicidad hepática no fue frecuente, y los AREs se toleraron bien en esta población.

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Guías de Práctica clínica: Las guías de práctica clínica consultadas de mayor relevancia son las siguientes:

- Directrices para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar de la *European Society of Cardiology* y la *European Respiratory Society* (Eur Heart J 2009²⁷).
- Documento de consenso sobre hipertensión pulmonar del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* (Circulation 2009²⁸).
- Recomendaciones del *Regional Drug and Therapeutics Centre* (NHS) sobre estrategias terapéuticas actuales en hipertensión arterial pulmonar (Marzo 2009)²⁵

Las recomendaciones de los tres documentos son muy similares:

En los pacientes recién diagnosticados se debe realizar un test agudo de vasorreactividad y los que muestren una respuesta positiva deben ser considerados candidatos a antagonistas del calcio vía oral. Los pacientes con test agudo de vasorreactividad negativo o en los que ha fracasado el tratamiento con antagonistas del calcio y clasificados como clase funcional II o III deben ser considerados candidatos a terapia avanzada vía oral (bosentan, sildenafilo, sitaxentan o ambrisentan).

El *Regional Drug and Therapeutics Centre* aboga por el uso de bosentan como el primer fármaco en pacientes en clase funcional III, debido a la mayor calidad y peso de la evidencia que avalan su uso. En caso de alteraciones hepáticas, recomienda considerar el uso de sildenafilo, mientras que si el paciente tiene enfermedad ocular o epistaxis recurrentes, deberían considerarse otras terapias orales. En pacientes de clase funcional II recomienda ambrisentan como primera elección.

Las directrices de la Sociedad Europea de Cardiología y el documento de consenso de *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* no establecen un tratamiento de elección sobre otro, recomiendan como alternativas sildenafilo o un antagonista de receptores de endotelina.

No hay evidencia en pacientes con clase funcional I. Para pacientes con clase funcional IV, el tratamiento de elección es epoprostenol en perfusión intravenosa continua.

-Evaluaciones previas por organismos independientes:

- A nivel nacional:
Se dispone de la evaluación de ambrisentan en el Panorama Actual del Medicamento³². Se concluye que mejora el perfil de seguridad del grupo de los antagonistas de los receptores de la endotelina-1, ya que no parece dar lugar a interacciones con la misma incidencia que bosentan y sitaxentan y las limitaciones por hepatotoxicidad ligadas a bosentan y sitaxentan no parecen ser tan relevantes para

ambrisentan. Lo clasifica como “innovación moderada”: aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

- Otros países:
Se dispone de la evaluación de ambrisentan del *Scottish Medicines Consortium*¹⁷ y de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*¹⁸.

El *Scottish Medicines Consortium* recomienda el uso restringido en la indicación autorizada, en unidades especializadas de hipertensión pulmonar. Concluye que la relación beneficio/riesgo es comparable a los demás antagonistas de receptores de endotelina.

La *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* recomienda que ambrisentan sea financiado únicamente en pacientes en los que sildenafil ha fracasado o en los que sildenafil está contraindicado.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

En los estudios fase II y fase III, 483 pacientes con HAP recibieron ambrisentan, con una duración de tratamiento de al menos 6 meses para la mayoría de los sujetos y al menos un año en más de un tercio de los sujetos.

En los estudios pivotaes, la mayoría de los pacientes experimentaron al menos un efecto adverso. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las similares a otros ARES: dolor de cabeza, sofocos, síntomas nasales (especialmente congestión) y edema periférico, siendo estos dos últimos los únicos relacionados con la dosis.

Se ha observado con la dosis de 10 mg una mayor incidencia en edema periférico, especialmente en ancianos y mayor incidencia de disminución marcada de la hemoglobina así como una mayor disminución media de la presión arterial; pero que raramente se ha asociado con secuelas clínicas adversas en los ensayos clínicos.

Efectos adversos graves fueron hepatotoxicidad y edema periférico. Una cohorte específica de pacientes de alto riesgo de sufrir hepatotoxicidad ha sido evaluada en el estudio abierto y no controlado AMB-222. Se trataba de pacientes que previamente habían sufrido elevaciones significativas de las aminotransferasas con el uso de ambrisentan o sitaxentan. Los resultados de este estudio sugieren que ambrisentan posee un perfil de seguridad hepática más favorable, aunque deben tenerse en cuenta limitaciones como la duración del tratamiento, el número de pacientes y la falta de comparador.

Los resultados del estudio de extensión ARIES E no sugieren efectos adversos más importantes.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco ambrisentan en 393 pacientes para la indicación de HAP en estudios controlados.

Resultados de seguridad ARIES-1 y ARIES-2 Referencia: EPAR ³ , CDER ¹⁵ , Galiè N, <i>Circulation</i> 2008 ¹					
Reacción adversa	Ambrisentan 2,5 mg/ 24 h (N= 64)	Ambrisentan 5 mg/ 24 h (N= 130)	Ambrisentan 10 mg/ 24 h (N= 67)	Ambrisentan combinado (N= 261)	Placebo (N= 132)
Edema periférico	2 (3,1%)	24 (18,5%)	19 (28,4%)	45 (17,2%)	14 (10,6%)
Dolor de cabeza	5 (7,8%)	20 (15,4%)	13 (19,4%)	38 (14,6%)	18 (13,6%)
Mareos	3 (4,7%)	9 (6,9%)	6 (9,0%)	18 (6,9%)	13 (9,8%)
Congestión nasal	1 (1,6%)	7 (5,4%)	7 (10,4%)	15 (5,7%)	2 (1,5%)

Sofocos	4 (6,3%)	5 (3,8%)	1 (1,5%)	10 (3,8%)	1 (0,8%)
Insuficiencia ventricular derecha	2 (3,1%)	6 (4,6%)	1 (1,5%)	9 (3,4%)	16 (12,1%)
Sinusitis	1 (1,6%)	4 (3,1%)	3 (4,5%)	8 (3,1%)	0 (0,0%)
Elevación de transaminasas	0 (0,0%)	2 (1,5%)	2 (3,0%)	4 (1,5%)	5 (3,8%)

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

No procede

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

No se dispone de fuentes secundarias sobre seguridad

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

- Pacientes pediátricos: no se recomienda en menores de 18 años por la falta de datos de seguridad y eficacia.
- Pacientes ancianos: no es necesario el ajuste de dosis en mayores de 65 años.
- Pacientes con insuficiencia renal: no requiere ajuste de dosis, si bien, al existir datos limitados en pacientes con IR grave (Clcr < 30ml/min), se recomienda monitorizar estrechamente el tratamiento, especialmente si se usa la dosis de 10 mg.
- Contraindicaciones: embarazo, lactancia, insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis), valores basales de aminotransferasas mayores de 3 veces el límite superior de la normalidad.
- Precauciones: El uso de AREs, incluido ambrisentan, se ha asociado con: alteraciones en la función hepática, aparición de edema periférico y reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito (durante las primeras 4 semanas de tratamiento, que generalmente se estabilizaban pasado este periodo). Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con ambrisentan se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) no debiéndose iniciar en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xLSN y/o con anemia clínicamente significativa. Se recomienda controlar mensualmente los niveles de ALT y AST, y periódicamente los niveles de hemoglobina y/o hematocrito. En caso de sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan. Si durante el tratamiento aparece retención de fluidos clínicamente relevante, se debe llevar a cabo una evaluación para determinar la causa y valorar la necesidad de iniciar tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan.
- Interacciones: Los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4. No interacciona con sildenafil, tadalafilo, ketoconazol, warfarina, digoxina, ni anticonceptivos orales.
La ciclosporina A inhibe múltiples enzimas metabólicos y transportadores con lo que se ha de tener precaución en el momento de coadministración con ambrisentan.

6.5. Seguridad: prevención de errores de medicación en la selección e introducción de un nuevo fármaco

Ninguna precaución especial.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otras alternativas para HAP clase II-III vía oral					
	medicamento				
	Bosentan 125 mg comp	Sildenafil 20 mg comp	Sitaxentan 100 mg comp	Ambrisentan 5 mg comp	
Precio unitario (PVL+IVA)	41,41 €	5,68 €	85,31 €	71,66 €	
Posología	125 mg/12 h	20 mg/8 h*	100 mg/ 24 h	5 mg/ 24 h	10 mg/ 24 h
Coste día	82,82 €	17,04€	85,31 €	71,66 €	71,66 €
Coste tratamiento/año	30.229,30 €	6.219,60 €	31.138,15 €	26.155,90 €	26.155,90 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	Referencia	-24.009,70 €	+908,85 €	-4.073,40 €	-4.073,40 €

*Algunos autores³⁴ recomiendan incrementar la dosis hasta 80 mg tres veces al día si se tolera. En este caso, los costes de sildenafil se incrementarían.

7.2.-Coste eficacia incremental estudios publicados

Se dispone de un estudio farmacoeconómico publicado (Dranitsaris G, *Appl Health Econ Health Policy* 2009³⁵). Se trata de un estudio de minimización de costes realizado bajo la perspectiva del Servicio de Salud de Canadá. En este estudio se concluye que sildenafil es el medicamento más coste-efectivo (si se utiliza a las dosis autorizadas en ficha técnica) y ambrisentan más coste-efectivo que bosentan y sitaxentan. En el caso de utilizar dosis de sildenafil de 80 mg tres veces al día, el estudio concluye que ambrisentan es más coste-efectivo que sildenafil, pero hay que tener en cuenta que sólo se han considerado dosis de ambrisentan de 5 mg al día, y hay pacientes que pueden necesitar 10 mg al día. Este estudio fue financiado por GlaxoSmithKline, titular de la autorización de comercialización de ambrisentan.

7.3. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

No procede

7.4. Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No procede

7.5. Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

No procede

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

No se han realizado estudios comparativos con ninguna de las alternativas disponibles en la indicación solicitada (bosentan, sildenafil, sitaxentan). Sin embargo, el comparador (placebo) los criterios de valoración de la eficacia y la duración de los estudios pivotaes son similares para todos estos fármacos, por lo que se pueden realizar comparaciones indirectas. La evidencia disponible sugiere que ambrisentan posee una relación beneficio/riesgo comparable a otros antagonistas de receptores de endotelina. Datos limitados sugieren que ambrisentan podría ser menos hepatotóxico que bosentan y sitaxentan. De todas formas, igual que con bosentan y sitaxentan, se debe monitorizar la función hepática con regularidad. No se han observado interacciones farmacológicas de relevancia clínica, a diferencia de bosentan y sitaxentan.

Los ensayos clínicos no han incluido supervivencia como variable principal. La información sobre supervivencia obtenida en estudios de extensión abiertos y sin grupo comparador y la

comparación realizada con registros históricos, como el registro NIH³⁰ o el registro francés³¹ debe ser considerada con precaución.

Los ensayos clínicos de todos los fármacos disponibles para el tratamiento de la HAP por vía oral solo han incluido pacientes con hipertensión pulmonar clasificada como grupo 1 de la OMS²⁶, es decir, Hipertensión Arterial Pulmonar, mayoritariamente pacientes con HAP primaria (idiopática y familiar) o asociada a enfermedades del tejido conjuntivo. La extrapolación a otros grupos se debe realizar con precaución. El tratamiento en pacientes del grupo 2 puede ser perjudicial.

No hay evidencia en pacientes con clase funcional NYHA/WHO I. Para pacientes con clase funcional NYHA/WHO IV, el tratamiento de elección es epoprostenol en perfusión intravenosa continua.

No puede establecerse un tratamiento de elección como primera línea en pacientes con HAP con clase funcional II o III. La elección de uno u otro debería hacerse en función de la indicación autorizada (sitaxentan no está autorizado en clase II) y el perfil de efectos adversos.

-La propuesta de los autores del informe es que ambrisentan sea clasificado como:

Categoría C-2 de la guía GINF.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, **SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE** a bosentan en las indicaciones que comparten, seleccionando en cada caso la dosis y fármaco más eficiente. Se recomienda que los pacientes a tratar sean aquellos que previamente no hayan obtenido respuesta a sildenafil.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Se propone que ambrisentan sea autorizado en la indicación clínica aprobada: tratamiento de pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) clasificados como clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para mejorar su capacidad para realizar ejercicio, de uso restringido a servicios especializadas en hipertensión pulmonar, y según un protocolo para el tratamiento de la HAP consensuado con los servicios implicados.

8.3 Indicaciones y servicios aprobados.

Ver 8.2

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

Al ser considerados como alternativas terapéuticas equivalentes, los AREs utilizados (bosentan o ambrisentan) serán los que se deriven de los procesos públicos de adquisiciones. Las prescripciones de agentes no seleccionados serán intercambiadas por el agente utilizado de acuerdo con el prescriptor.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Galie N et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebocontrolled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 & 2. *Circulation* 2008; 117(23): 3010-3019.(597.717)
2. Galie N et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3): 529–35.
3. McGoon MD et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135(1):122-9.
4. Ambrisentan (Volibris®). Trop risque dans l'hypertension artérielle pulmonaire peu symptomatique. *Rev Prescr* 2009; 28(303): 10-1.
5. Ambrisentan (Drug Evaluations). In: Klasko RK, editor. Drugdex® System. Micromedex, Greenwood Village, Colorado. Disponible en URL: <http://www.thomsonhc.com> [consultado el 07-10-2009].
6. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Volibris. DCI: Ambrisentan. EMEA H/C/000839; (Rev. 3, octubre 2009). Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu/index/indexh1.htm> [consultado el 10-10-2009].
7. Ambrisentan (Letairis) for pulmonary arterial hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 2007; 49(1272): 87-8. (584.140)
8. Hrometz SL et al. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacotherapy* 2008; 42(11): 1653-1659. (606.610)
9. Opitz CF et al. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? *Eur Heart J* 2008; 29(16): 1936-1948. (602.018)
10. Gilchrist NA. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Pharm Technology* 2008; 24(3): 142-148. (598.099)
11. Cheng JW. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. *Clin Ther* 2008; 30(5): 825-833. (597.938)
12. Chin KM et al. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(16): 1527-1538. (595.470)
13. Hussar DA. New Drugs: ambrisentan, temsirolimus, and eculizumab. *J Am Pharm Assoc* 2007; 47(5): 664-671. (581.873)
14. Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract* 2007; 61(10): 1756-1765. (583.648)
15. Medical Review(S). Ambrisentan, Letairis, FDA approval package. FDA Approval Package 2007. (581.913)
16. National Horizon Scanning Centre. Ambrisentan (Volibris) for pulmonary arterial hypertension. Horizon Scanning Technology Summary, April 2007. Disponible en URL: <http://www.haps.bham.ac.uk>. [consultado el 07-10-2009].
17. Scottish Medicines Consortium. Ambrisentan, 5mg and 10mg tablets (Volibris®) No. (511/08). GlaxoSmithKline. 10 October 2008. Disponible en URL: <http://www.scottishmedicines.org.uk> [consultado el 07-10-2009].
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendation and reasons for recommendation: Ambrisentan (Volibris™ – GlaxoSmithKline Inc.). CEDAC Meeting 2008; November. Disponible en URL: <http://www.cadth.ca>. [consultado el 07-10-2009].
19. Cada DJ et al. Ambrisentan. *Hosp Pharm* 2007; 42(12): 1145-1154. (587.696)
20. Ambrisentan. In: Adis R&D Insight. ADIS International®. Disponible en URL: <http://bi.adisinsight.com/frames.aspx> [consultado el 07-10-2009].
21. Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health Risk Manag*. 2007; 3(1): 11–22.
22. Croxtall JD et al. Ambrisentan. *Drugs* 2008; 68(15): 2195-204.
23. Ambrisentan. *Inf Farm* 2009; 33(2): 30-2.
24. Ambrisentan. *Dialogo Farm* 2009; (3): 142.
25. Regional Drug and Therapeutics Centre (Newcastle). Current Therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension. March 2009.

26. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:10S.
27. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. 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 of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal (2009) 30, 2493-2537.
28. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation 2009; 119: 2250-2294.
29. Chao Liu, Junmin Chen, Yanqiu Gao, Bao Deng, Kunshen Liu. Antagonistas de los receptores de la endotelina para la hipertensión arterial pulmonar (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD004434. Chichester, UK. John Wiley & Sons, Ltd.).
30. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115:343-9.
31. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-30.
32. Ambrisentan (Volibris®) en hipertensión pulmonar. Panorama Actual Med 2009; 33 (322): 266-274.
33. Hopkins W, Rubin LJ. Treatment of pulmonary hypertension. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com> [consultado el 31-07-2009].
34. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2009; 361:1864-71.
35. Dranitsaris G, Mehta S. Oral therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a population-based cost-minimization analysis. Appl Health Econ Health policy 2009; 7 (1):43-59.
36. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario Virgen del Rocío: Ambrisentan/ otros antagonistas de receptores de endotelina. Autores: Bernardo Santos y Javier Bautista. Fecha: junio de 2009.
37. Oudiz R.J., Galiè N, Olschewski H, Torres F et al. for the ARIES Study Group. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 1971-1981

EVALUACIÓN: Conclusiones finales del Comité de Actualización de la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía

Fecha de evaluación por el Comité: Diciembre 2009

Decisión adoptada por el Comité

i

C-2.- El medicamento es de una eficacia y seguridad comparable a las alternativas existentes para las indicaciones propuestas. Además no aporta ninguna mejora en la relación coste-efectividad. Sin embargo, se estima que su incorporación a los procedimientos de compra podría suponer ventajas en la gestión. Por tanto, SE INCLUYE EN LA GUÍA COMO ALTERNATIVA TERAPÉUTICA EQUIVALENTE a bosentan en las indicaciones que comparten, seleccionando en cada caso la dosis y fármaco más eficiente. Se recomienda que los pacientes a tratar sean aquellos que previamente no hayan obtenido respuesta a sildenafil.

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO

APARTADO 1 del informe modelo base

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS
AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN**

Los autores/revisores de este informe, declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma: M^a Soledad Delgado Rey, Francisco Sierra García,
Cristina Martínez-Gil

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

ANEXO
APARTADO 5.2.b

Referencia del ensayo evaluado:

a) Análisis de validez interna del ensayo de superioridad

ESCALA DE VALIDACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE SUPERIORIDAD (A. JADAD)	PUNTUACIÓN
¿Se describe el estudio como aleatorizado? (*)	1
¿Se describe el estudio como doble ciego? (*)	1
¿Se describen los abandonos y exclusiones del estudio? (*)	1
¿Es adecuado el método de aleatorización? (**)	1
¿Es adecuado el método de doble ciego? (**)	1
TOTAL	5
(*) SÍ= 1 / NO= 0 (**) SÍ= 1 / NO= -1 / no consta= 0 Rango de puntuación: 0-5 Estudio de baja calidad: Puntuación < 3	

b) Análisis de Aplicabilidad

CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UN ENSAYO CLÍNICO		
	SI/NO	JUSTIFICAR
¿Considera adecuado el comparador? ¿Es el tratamiento control adecuado en nuestro medio?	No	Ambrisentan se estudia en ambos ensayos frente a placebo, lo que no supone un comparador adecuado en la práctica clínica.
¿Son importantes clínicamente los resultados?		Sólo presenta resultados significativos en el test de la marcha en 6 minutos (TM6M). Para las variables secundarias, los resultados sólo son significativos al realizar un análisis combinado de los dos estudios.
¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?	Sí	El TM6M es una variable aceptada para evaluar la eficacia en los ensayos clínicos de HAP, pues es sencilla de llevar a cabo, segura y reproducible, y además se correlaciona bien con varias pruebas de ejercicio cardiopulmonar y proporciona información del pronóstico.
¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?	Sí	El perfil de la población estudiada se ajusta a la práctica clínica.
¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?	Sí	
Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio		No estratificación según la clase funcional de la OMS

ANEXO

Propuestas o alegaciones al borrador público del informe

Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.	Texto de la alegación	Respuesta
<p>Isabel Pérez Escolano Directora del Dpto. de Evaluación de Medicamentos y Gestión Sanitaria GlaxoSmithKline S.A.</p>	<p>En referencia al apartado 5.2.b “Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados” perteneciente al capítulo 5.-“Evaluación de la Eficacia” en el cual se analizan los resultados de los distintos ensayos clínicos llevados a cabo con Ambrisentan, el informe concluye:</p> <p>“La duración del estudio, 12 semanas, es suficiente para proporcionar resultados de eficacia de importancia clínica (mejora de la capacidad para realizar ejercicio físico), pero no es suficientemente largo para evaluar el efecto de ambrisentan sobre la supervivencia.”</p> <p>Teniendo en cuenta la nueva evidencia clínica recientemente dada a conocer¹, se considera oportuno puntualizar:</p> <p>Han sido publicados los resultados del estudio de extensión ARIES E, seguimiento a 2 años de pacientes tratados con Ambrisentan 2.5, 5 y 10 mg al día¹.</p> <p>Para la realización del estudio ARIES E se incluyeron 383 pacientes que habían completado los estudios ARIES 1 y ARIES 2. La dosis de Ambrisentan se mantuvo en los pacientes que habían recibido el tratamiento previo de 12 semanas, mientras que aquellos pacientes que habían recibido placebo fueron aleatorizados a recibir tratamiento con Ambrisentan 5 ó 10 mg si procedían originalmente del ARIES-1, o bien 2.5 ó 5 mg si estos pacientes habían participado en el ARIES-2.</p> <p>La seguridad y eficacia del tratamiento fue evaluada mediante visitas de los pacientes en las semanas 4, 12, 16, 24, 36, 48 y posteriormente en intervalos de 24 semanas.</p> <p>Las variables de eficacia evaluadas fueron la variación en el Test de la marcha de los 6 minutos, el Índice de Disnea de Borg, cambios en la Clase Funcional de la OMS, supervivencia y tiempo hasta el empeoramiento clínico.</p> <p>La estimación de Kaplan-Meier de supervivencia a un año para toda la población fue del 94% (91% - 96%, IC95%) y del 88% a los dos años (83% - 91%, IC95%)</p> <p>Resultados similares se obtuvieron para las diferentes dosis, con intervalos de 93% - 97% a un año y de 85% - 91% a dos años.</p>	<p>Se incluyen las referencias al estudio mencionado.</p>

	<p>La supervivencia fue similar entre las poblaciones de HAP idiopática y HAP-ETC (enf. del tejido conectivo)</p> <table border="1" data-bbox="427 282 1062 443"> <thead> <tr> <th></th> <th>HAP idiopática</th> <th>HAP-ETC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 año</td> <td>96% IC95 (92% - 98%)</td> <td>91% IC95 (84% - 95%)</td> </tr> <tr> <td>2 años</td> <td>89% IC95 (84% - 93%)</td> <td>83% IC95 (75% - 89%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Después de un año de tratamiento con Ambrisentan el 83% (79% - 87%, IC95%) de los pacientes no sufrieron empeoramiento clínico (estimación de Kaplan-Meier) mientras que el 72% (67% - 76%, IC95%) se mantuvieron libres de empeoramiento a los 2 años de tratamiento.</p> <p>En base a lo cual se propone incluir los resultados del seguimiento a 2 años de pacientes en tratamiento con Ambrisentan en el análisis de la eficacia del producto teniendo en cuenta la capacidad del fármaco de mejorar variables como la supervivencia y el tiempo hasta el empeoramiento clínico entre otras.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>¹ Oudiz R.J., Galiè N, Olschewski H, Torres F et al. for the ARIES Study Group. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 1971-1981</p>		HAP idiopática	HAP-ETC	1 año	96% IC95 (92% - 98%)	91% IC95 (84% - 95%)	2 años	89% IC95 (84% - 93%)	83% IC95 (75% - 89%)	
	HAP idiopática	HAP-ETC									
1 año	96% IC95 (92% - 98%)	91% IC95 (84% - 95%)									
2 años	89% IC95 (84% - 93%)	83% IC95 (75% - 89%)									
	<p>En referencia al capítulo 6. "Evaluación de la seguridad" en el cual se analiza el perfil de seguridad de Ambrisentan, se considera relevante actualizar la información con los datos procedentes de mismo estudio ARIES E¹ de pacientes tratados con Ambrisentan en su seguimiento a 2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Los acontecimientos adversos más frecuentes recogidos en el estudio fueron edema periférico, cefalea, infección del tracto respiratorio superior y mareo. • La mayor parte de los casos de edema periférico fueron considerados de leve (21%) a moderado (16%) y tan solo cinco pacientes (1,3%) experimentaron edema periférico grave durante el periodo de dos años. • Tan solo un paciente discontinuó el tratamiento debido al edema periférico. • En referencia a la elevación de las aminotransferasas, el riesgo estimado de experimentar anomalías en las pruebas de función hepática (ALT/AST > 3 x Límite Superior de Normalidad) fue 1,8% (0,8% - 3,9%, IC95%) durante el primer año de tratamiento y de 3,9% (2,2% - 6,8%, IC95%) 	<p>Se incluyen las referencias al estudio mencionado.</p>									

	<p>a los dos años de tratamiento con Ambrisentan.</p> <ul style="list-style-type: none"> El riesgo anual de experimentar una elevación de las aminotransferasas fue del 2%, estando este dato alineado con la actual Ficha Técnica del fármaco², Sección 5.1 Propiedades Farmacodinámicas: <p><i>“La incidencia acumulada de anormalidades en las aminotransferasas séricas > 3 x ULN en todos los estudios Fase II y III (incluyendo sus correspondientes fases abiertas de extensión) fue de 17 en 483 sujetos para una duración media de exposición de 79,5 semanas. Esto equivale a una tasa de eventos de 2,3 eventos por 100 pacientes año de exposición a Volibris”</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Solamente dos pacientes discontinuaron su tratamiento con Ambrisentan debido a anomalías en las pruebas de función hepática. <p>En base a lo cual se propone incluir los resultados de seguridad que emanan del seguimiento a 2 años de pacientes en tratamiento con Ambrisentan en el análisis de seguridad del producto.</p> <p>Cita/s bibliográficas más relevantes relacionadas con la propuesta:</p> <p>¹ Oudiz R.J., Galiè N, Olschewski H, Torres F et al. for the ARIES Study Group. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54 1971-1981</p> <p>² Ficha Técnica Volibris® [Accedido el 30/11/2009] Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EP/AR/volibris/volibris.htm</p>	
	<p>Se propone modificar la tabla del capítulo 7. “Área económica”, apartado 7.1 “Coste tratamiento / día, coste del tratamiento completo y coste incremental” incluyendo la presentación de Ambrisentan 10mg y los correspondientes datos de costes.</p>	<p>Se modifican los precios y tablas correspondientes</p>