


Ambrisentan (Volibris®) en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar

CT13/2010
INFORME CAMUH

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és centre col·laborador de l'Organització Mundial de la Salut en avaluació de tecnologies sanitàries, membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Declaració de conflicte d'interès

Tots els membres del Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Tots els membres de l'òrgan tècnic de coordinació declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influenciar en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Els Dr. Antonio Roman i la Dra. M^a Teresa Subirana declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Utilització Hospitalària (CAMUH). Ambrisentan (Volibris®) en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2010.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, setembre 2010, Barcelona
Correcció: AIAQS
Disseny: AIAQS
Dipòsit legal: B.35349-2010

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se citi explícitament la seva autoria i procedència.

Aquest document és una adaptació d'un informe de l'AIAQS (abans AATRM) de l'any 2009 que incorpora dades sobre l'eficàcia i seguretat del bosentan i el sitaxentan en pacients amb hipertensió arterial pulmonar. Aquest document no és una revisió sistemàtica de l'evidència científica dels tres antagonistes dels receptors d'endotelina i les noves dades s'han incorporat amb fins informatius.

Ambrisentan (Volibris®) en el tractament de la hipertensió arterial pulmonar

Autoria i col·laboracions

Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH)

President

Oriol de Solà-Morales

Vocals

Joan Albert Arnaiz; Anna Clopés; Rubén Díaz; Adolf Díez;
Eduard Diògene; Pau Ferrer; M^a Antònia Manges; Vicente Ortún

Secretària

Núria Paladio

Òrgan tècnic de coordinació

Núria Paladio

Cari Almazán

Montse Moharra

Experts clínics

Dr. Antonio Roman


Cap clínic del Servei de Pneumologia de l'Hospital Vall d'Hebron de
Barcelona i membre de la Societat Espanyola de Pneumologia

Dra. M^a Teresa Subirana

Cap de secció del Servei de Cardiologia de l'Hospital de la Santa Creu i
Sant Pau de Barcelona i membre de la Societat Espanyola de Cardiologia

*El contingut final d'aquest document és responsabilitat de l'Agència
d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut*

 Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut



NOTA DE SEGURETAT

Suspensió de comercialització del sitaxentan (Thelin®)

El passat 10 de desembre de 2010, l'Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris va informar sobre la suspensió de comercialització del sitaxentan (Thelin®) ([Nota Informativa 2010/15](#)) a causa de l'aparició de dos nous casos d'hepatotoxicitat aguda amb desenllaç de mort. Addicionalment, s'informava de la immediata revisió a Europa de les dades disponibles sobre aquest assumpte.

Posteriorment, el 16 de desembre ([Nota informativa 2010/16](#)) es comunicaven les conclusions de la revisió que indicaven que la toxicitat hepàtica del sitaxentan no es pot prevenir de manera general i que els casos observats no es van poder detectar de manera prematura en determinacions analítiques o presència de factors de risc.

Davant de la suspensió de comercialització es recomanava als professionals sanitaris no iniciar nous tractaments i revisar al més aviat possible els tractaments en curs amb l'objectiu de suspendre'ls i valorar el canvi a una altra alternativa de tractament.

La suspensió de comercialització del sitaxentan (Thelin®) es va fer efectiva el 26 de gener de 2011. Per aquest motiu:

**A partir del 26 de gener de 2011 NO es podrà
administrar sitaxentan (Thelin®) a cap pacient**

(Aquesta nota s'ha afegit al document el 17 de febrer de 2011)

ÍNDEX

Resum.....	6
English summary.....	7
Introducció.....	8
Objectius	15
Metodologia.....	15
Resultats	16
Avaluació comparada.....	22
Conclusions.....	25
Recomanacions d'ús	26
Annex 1 . Fitxa tècnica Volibris®.....	27
Annex 2. Metodologia.....	37
Annex 3. Estudis exclosos.....	41
Annex 4. Taules d'evidència estudis inclosos.....	43
Annex 5. Escala SIGN estudis inclosos.....	51
Annex 6. Dades principals dels assaigs clínics amb bosentan i sitaxentan.....	57
Abreviacions.....	59
Bibliografia	60

RESUM

Antecedents

L'ambrisentan, Volibris® o Letaris® (nom comercial a Europa i als Estats Units, respectivament), és un fàrmac antagonista selectiu del receptor A de l'endotelina-1. Ha estat aprovat en l'àmbit europeu per al tractament de pacients amb hipertensió arterial pulmonar amb classe funcional II i III per millorar la capacitat de realitzar exercici (capacitat per desenvolupar una activitat física). L'eficàcia s'ha demostrat en hipertensió pulmonar arterial idiopàtica i associada a malalties del teixit connectiu.

Objectius

L'objectiu principal d'aquesta consulta ha estat revisar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'ambrisentan per al tractament dels pacients amb hipertensió pulmonar arterial i definir els criteris d'indicació en l'àmbit de la Xarxa Hospitalària d'Utilització Pública de Catalunya.

Metodologia

S'ha realitzat una revisió sistemàtica de l'evidència científica en les principals bases de dades biomèdiques. S'han seleccionat assaigs clínics fase II i III. La qualitat metodològica, el nivell d'evidència i el grau de recomanació dels estudis inclosos han estat avaluats per un revisor que ha utilitzat els instruments proposats per la Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Els criteris d'indicació s'han definit sobre la base de l'evidència científica disponible i amb la col·laboració de clínics experts en el diagnòstic i tractament de pacients amb hipertensió arterial pulmonar.

Resultats

S'han identificat dos assaigs clínics fase III (ARIES-1 i ARIES-2), que comparen l'ambrisentan enfront de placebo; dos assaigs clínics fase II (AMB-220 i AMB-222); i dos estudis d'extensió (ARIES-E i AMB-220-E). No s'ha identificat cap avaluació econòmica.

El tractament amb ambrisentan millora la capacitat de realitzar exercici en pacients amb hipertensió arterial pulmonar en comparació del placebo, però existeix una gran variabilitat en la millora de les mesures de resultat secundàries (empitjorament clínic, classe funcional, qualitat de vida i índex de dispnea de Borg). Els efectes secundaris observats més freqüentment són edema perifèric, cefalea i congestió nasal. També s'han descrit alteracions de les proves de funció hepàtica i disminució dels nivells d'hemoglobina.

Conclusions

Valorada la informació disponible, es considera que l'ambrisentan és un fàrmac comparable a d'altres antagonistes del receptor de l'endotelina actualment comercialitzats ja que, en no existir estudis comparatius amb aquests, no es pot concloure que la seva eficàcia o seguretat siguin inferiors.

ENGLISH SUMMARY

Title

Ambrisentan (Volibris®) in the treatment of pulmonary arterial hypertension.

Background

Ambrisentan, Volibris® or Letaris® (trade name in Europe and in the United States, respectively), is an endothelin receptor antagonist, selective for the type A endothelin-1 receptor. It has been approved in Europe for the treatment of patients with functional class II and III pulmonary arterial hypertension to improve their exercise capacity (capacity to carry out a physical activity). Its efficacy has been proven in pulmonary arterial hypertension of idiopathic nature and associated with connective tissue diseases.

Objectives

The main objective of this report was to review the scientific evidence available on the efficacy, safety and efficiency of ambrisentan for the treatment of patients with pulmonary arterial hypertension and to define indication criteria in the Public Hospital Utilisation Network of Catalonia.

Methodology

A systematic review of the scientific evidence using the primary biomedical databases has been performed. Phase II and III clinical trials have been selected. Methodological quality, level of evidence and grade of recommendation of the studies included have been assessed by a reviewer who has used the tools proposed by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Indication criteria have been defined based on the available scientific evidence and with the collaboration of clinical experts on the diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension.

Results

Two phase III clinical trials (ARIES-1 and ARIES-2) that compare ambrisentan to placebo, two phase II clinical trials (AMB-220 and AMB-222) and two extension studies (ARIES-E and AMB-220-E) have been identified. No economic assessment studies have been identified.

Ambrisentan treatment improves the capacity to exercise in patients with pulmonary arterial hypertension, when compared to placebo, but there is high variability in the improvement of secondary outcome measures (clinical worsening, functional class, quality of life and Borg's dyspnea index). The most commonly observed secondary effects are peripheral oedema, headache and nasal congestion. Disturbances in liver function tests and decreased haemoglobin levels have also been reported.

Conclusions

After assessing the available information, ambrisentan is considered a drug comparable to other currently commercialised endothelin receptor antagonists because, given that there are no other studies that compare it with these drugs, it cannot be concluded that its efficacy or safety are inferior.

INTRODUCCIÓ

Descripció de la malaltia

La hipertensió arterial pulmonar (HAP) es defineix com un grup de malalties caracteritzades per l'augment progressiu de la resistència vascular pulmonar que dona lloc a insuficiència ventricular dreta i a la mort prematura^{1,2,3}.

No s'ha de confondre l'HAP amb la hipertensió pulmonar. Aquesta es defineix com la presència d'una pressió arterial pulmonar mitjana major a 25 mmHg en repòs o major a 30 mmHg durant l'exercici^{1,2}, i l'HAP no és més que un tipus d'hipertensió pulmonar.

Anteriorment la hipertensió pulmonar s'havia classificat com a primària (o idiopàtica) o secundària, però ambdós grups comparteixen característiques. Per aquest motiu s'ha refet la classificació de la hipertensió pulmonar en diferents categories que comparteixen semblances en els mecanismes fisiopatològics, en la presentació clínica i en les opcions terapèutiques¹ (Taula 1).

Taula 1. Classificació clínica de la hipertensió pulmonar

1. Hipertensió arterial pulmonar
1.1. Hipertensió arterial pulmonar idiopàtica
1.2. Hipertensió arterial pulmonar familiar
1.3. Hipertensió arterial pulmonar associada
1.3.1. Malaltia del col·lagen vascular
1.3.2. Derivacions sistemicopulmonars congènites
1.3.3. Hipertensió portal
1.3.4. Infecció per VIH
1.3.5. Fàrmacs/toxines
1.3.6. Altres (malalties tiroïdals, malalties per acumulació glicogen, malaltia de Gaucher, telangièctasi hemorràgica hereditària, hemoglobinopaties, malalties mieloproliferatives, esplenectomia)
1.4. Hipertensió pulmonar associada a substàncies venoses o capil·lars
1.4.1. Malaltia venoclusiva pulmonar
1.4.2. Hemangiomatosi capil·lar pulmonar
1.5. Hipertensió pulmonar persistent del nouat
2. Hipertensió pulmonar associada amb malalties cor esquerre
2.1. Malaltia de l'aurícula o del ventricle esquerre
2.2. Malalties de les vàlvules del cor esquerre
3. Hipertensió pulmonar associada amb malalties respiratòries pulmonars i/o hipòxia
3.1. Malaltia pulmonar obstructiva crònica
3.2. Malaltia de l'interstici pulmonar
3.3. Apnea del son
3.4. Malaltia d'hipoventilació alveolar
3.5. Exposició crònica a altituds elevades
3.6. Anomalies de desenvolupament
4. Hipertensió pulmonar causada per malaltia trombòtica i/o embòlica crònica
4.1. Obstrucció tromboembòlica de les artèries pulmonars proximals
4.2. Obstrucció tromboembòlica de les artèries pulmonars distals
4.3. Embòlia pulmonar no trombòtica (tumor, paràsits, material estrany)
5. Miscel·lània
Sarcoïdosi, histiocitosi X, limfangiomatosi, compressió vasos pulmonars (adenopatia, tumor, mediastinitis fibrosa)

VIH: virus de la immunodeficiència humana

Font: Simonneau G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(12):5S-12S.

L'HAP es classifica en cinc categories: HAP idiopàtica, HAP familiar, HAP associada, HAP associada a substàncies venoses o capil·lars i HAP persistent del nouat.

Fisiopatologia

Els processos que desencadenen els canvis patològics observats en l'HAP es desconeixen de forma precisa, tot i que actualment es coneixen millor els mecanismes que desencadenen l'augment de la resistència vascular pulmonar: vasoconstricció, remodelatge obstructiu de la paret dels vasos pulmonars, inflamació i trombosi⁴.

L'HAP té una fisiopatologia multifactorial que inclou diversos processos bioquímics i diferents tipus de cèl·lules dels vasos pulmonars; com la disfunció de l'endoteli pulmonar (alteració en la síntesi d'òxid nítric, prostaciclina i endotelina), l'alteració en els canals de potassi i l'alteració de l'expressió del transportador de serotonina en les cèl·lules musculars llises o l'augment de la producció de matriu extracel·lular en l'adventícia⁵.

Clínica

Se sospita la presència d'hipertensió pulmonar en qualsevol pacient que presenti dificultat respiratòria sense altres signes de malaltia cardíaca o pulmonar, o en pacients amb malaltia cardíaca o pulmonar subjacent però quan aquesta no justifiqui la dispnea progressiva^{1, 2}.

L'estat funcional dels pacients amb HAP es valora en diferents graus segons la classificació de l'Organització Mundial de la Salut⁶ (OMS) que és una adaptació del sistema de la New York Heart Association (NYHA) per a l'HAP (Taula 2). Molts especialistes es refereixen a ambdues classificacions, que són pràcticament idèntiques, com la classificació funcional NYHA/OMS^{1,2}.

Taula 2. Classificació de l'estat funcional dels pacients amb hipertensió pulmonar

Classe funcional	Descripció OMS	Descripció NYHA
I	Pacients amb HAP que no presenten limitació en l'activitat física usual; normalment l'activitat física no causa augment de dispnea, fatiga, dolor toràcic o presíncope	Sense limitació: l'activitat física habitual no causa fatiga, dispnea o palpitations
II	Pacients amb HAP que presenten una limitació moderada en les seves activitats físiques. No presenten malestar en repòs però l'activitat física normal causa augment de dispnea, fatiga, dolor toràcic o presíncope	Limitació lleu de l'activitat física: asimptomàtic en repòs, però l'activitat física habitual causa fatiga, dispnea o palpitations
III	Pacients amb HAP que presenten una limitació marcada en les seves activitats físiques. No presenten malestar en repòs però l'activitat física menor causa augment de dispnea, fatiga, dolor toràcic o presíncope	Limitació marcada de l'activitat física: asimptomàtic en repòs, però els esforços inferiors als de l'activitat física habitual provoquen simptomatologia
IV	Pacients amb HAP que són incapaços de realitzar una activitat física i en descansar presenten símptomes de fallida ventricular dreta. La dispnea i/o la fatiga poden presentar-se en repòs i els símptomes augmenten amb la mínima activitat física	Incapaç de portar a terme qualsevol tipus d'activitat sense molèsties; els símptomes d'insuficiència cardíaca estan presents fins i tot en repòs i augmenten amb l'activitat física de qualsevol grau d'intensitat

HAP: hipertensió arterial pulmonar; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organització Mundial de la Salut
 Font: Barst RJ, et. al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(12): 40S-7S.

Diagnòstic

Actualment el diagnòstic es defineix amb més claredat d'acord amb la classificació clínica³, junt amb el consens assolit sobre l'aplicació d'algorismes amb diferents proves diagnòstiques que permeten excloure altres etiologies i garanteixen un diagnòstic més precís de l'HAP^{1,2}.

Pronòstic

Abans del desenvolupament de teràpies específiques per a l'HAP, la supervivència mitjana dels pacients diagnosticats d'HAP idiopàtica era aproximadament de 2,8 anys^{1,2,7}. Actualment aquesta dada infravalora la supervivència⁸.

El pronòstic varia en funció de l'etiologia de la malaltia. Els pacients amb HAP associada amb una malaltia del teixit connectiu tenen pitjor pronòstic que els pacients amb HAP idiopàtica. S'estima que la supervivència als 2 anys en pacients amb HAP associada a esclerodèrmia és del 40%, comparada amb un 48% als 3 anys en pacients amb HAP idiopàtica⁸.

Epidemiologia

La prevalença estimada d'aquesta malaltia en la població de la Unió Europea és de 0,187 a 0,26 casos per 100.000 habitants⁹.

A Espanya, en l'estudi epidemiològic d'incidència i prevalença del Registre espanyol d'HAP, realitzat en 31 hospitals des del juliol de 2007 fins al juny de 2008, es va descriure una incidència d'HAP de 3,3 casos/milió/any i una prevalença de 15,3 casos/milió/any¹⁰.

Descripció dels tractaments disponibles

Tractament farmacològic simptomàtic

Les opcions terapèutiques són limitades per a l'HAP. Actualment, el tractament convencional per als pacients amb HAP inclou anticoagulants orals, diürètics, oxigen, digoxina i bloquejadors dels canals de calci^{1,2,10}.

Tractaments farmacològics específics

Els nombrosos assaigs clínics realitzats en els últims temps en pacients amb HAP permeten abandonar una estratègia terapèutica basada en la clínica i adoptar nous fàrmacs⁸ (Taula 3) com els anàlegs de la prostaciclina (epoprostenol, treprostinil, iloprost, beraprost), els inhibidors de la fosfodiesterasa tipus 5 (sildenafil, tadalafil) i els antagonistes dels receptors de l'endotelina (ARE) (bosentan, sitaxentan, ambrisentan)^{1,2,11,10}.

Taula 3. Tractaments farmacològics específics per a l'HAP comercialitzats a Espanya

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Indicacions	Via d'administració
Epoprostenol Flolan®	Prostaciclina	Pacients HP primària amb classe funcional III i IV ^b	Infusió contínua via intravenosa
Iloprost ^a Ventavis®	Anàleg prostaciclina	Pacients adults amb HP primària amb classe funcional III ^c	Via inhalada
Sildenafil ^a Revatio®	Inhibidor fosfodiesterasa tipus 5	Pacients amb HP primària amb classe funcional III ^c	Via oral
Bosentan ^a Tracleer®	Antagonista endotelina-1	Pacients amb HAP amb classe funcional II i III ^c	Via oral
Sitaxentan ^a Thelin®	Antagonista selectiu receptor ET _A	Pacients amb HAP primària o associada a malalties teixit connectiu, amb classe funcional III ^c	Via oral
Ambrisentan ^a Volibris®	Antagonista selectiu receptor ET _A	Pacients amb HAP idiopàtica o associada a malalties teixit connectiu, amb classe funcional II i III ^c	Via oral

EMA: European Medicines Agency; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HP: hipertensió pulmonar

^a Designació com a medicament orfe per l'EMA

^b Indicació terapèutica de l'Agència Espanyola de Medicamentos y Productos Sanitarios

^c Indicació terapèutica de l'EMA

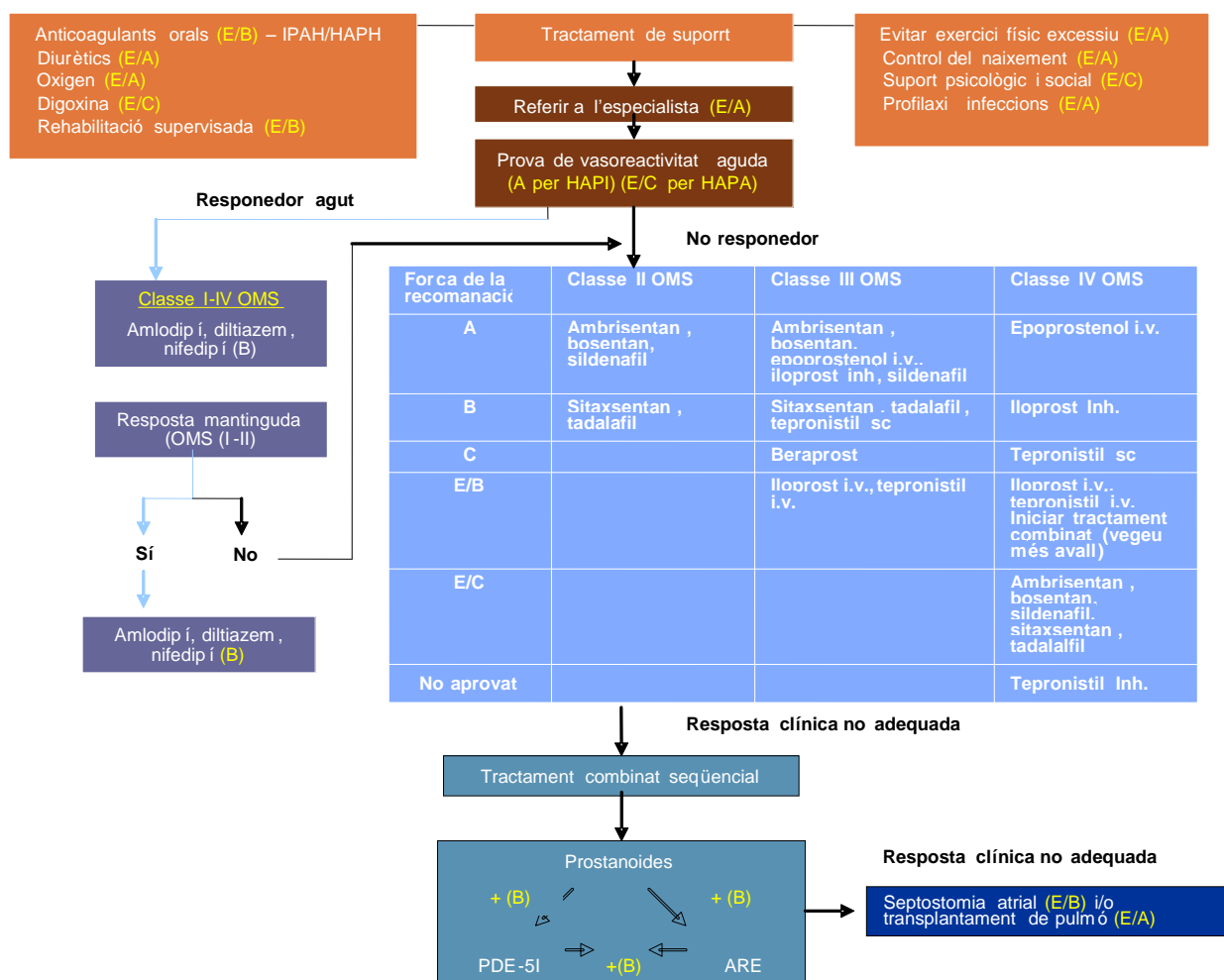
Tractament quirúrgic

En alguns casos, quan el pacient no respon als tractaments mèdics o no és possible d'administrar-los, està indicada la septostomia auricular amb baló i/o el transplantament pulmonar (únic o bilateral) o cardiopulmonar^{1,2,10}.

Algorisme de tractament

El mes de desembre de 2009, la Societat Europea de Cardiologia va publicar la darrera actualització de guies sobre el diagnòstic i tractament de l'HAP¹² que es presenta en la Figura 1.

Figura 1. Algorisme de tractament de l'HAP



ARE: antagonista dels receptors de l'endotelina; HAPA: hipertensió arterial pulmonar associada; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; inh.: inhalat; IV: intravenós; OMS: Organització Mundial de la Salut; PDE-5: fosfodiesterasa 5; sc: subcutani.

A, B, C, D i E indiquen el grau de recomanació segons la Societat Europea de Cardiologia

Descripció de l'ambrisentan

L'ambrisentan, *(S)-2-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yloxy)-3-methoxy-3,3-diphenylpropanoic acid*, és un antagonista selectiu del receptor A de l'endotelina-1 de tipus propanoic (diferent estructura química enfront dels altres ARE).

L'endotelina-1 és un pèptid endogen produït per les cèl·lules endotelials dels vasos; és un potent vasoconstrictor i mitogen de les cèl·lules musculars llises. L'expressió de l'endotelina-1 està elevada al plasma de pacients amb HAP. Els receptors tipus A de l'endotelina estan principalment distribuïts en les cèl·lules musculars llises dels vasos i en els miòcits cardíacs. L'activació d'aquests receptors indueix vasoconstricció i proliferació de les

cèl·lules musculars llises⁸. Així doncs, l'ambrisentan, en bloquejar l'efecte de l'endotelina, produeix vasodilatació i fa que disminueixi la pressió arterial pulmonar⁹.

La seva indicació, aprovada per l'European Medicines Agency (EMA), és el tractament de pacients amb HAP amb classe funcional II i III per millorar la capacitat de realitzar exercici (capacitat per desenvolupar una activitat física). L'eficàcia s'ha demostrat en l'HAP idiopàtica i l'HAP associada a malalties del teixit connectiu⁹.

La dosi indicada d'ambrisentan és de 5 mg/dia via oral. S'ha descrit que la dosi de 10 mg/dia pot tenir un major efecte en pacients amb classe funcional III, però el risc de retenció de líquids i edema és més elevat. Els pacients amb HAP associada a malalties del teixit connectiu també poden necessitar dosis de 10 mg/dia per obtenir-ne el màxim benefici⁹.

L'ambrisentan va ser designat com a medicament orfe l'11 d'abril de 2005 i va ser aprovat el 21 de febrer de 2008 per l'EMA.

Per a més detalls sobre l'ambrisentan, podeu consultar l'Annex 1 (fitxa tècnica).

Altres antagonistes dels receptors de l'endotelina

Bosentan

El bosentan (Tracleer®) és el primer ARE comercialitzat (EMA, 2001). Actua sobre el receptor de l'endotelina-A i l'endotelina-B. Ha estat avaluat en pacients amb HAP (idiopàtica, associada a malaltia del teixit connectiu i a la síndrome d'Eisenmenger) en 4 assaigs clínics aleatoritzats (Pilot, BREATHE-1, BREATHE-5 i EARLY)¹³⁻¹⁷ que han mostrat millores de la capacitat per realitzar exercici, la classe funcional, variables hemodinàmiques, ecocardiogràfiques i Doppler i temps fins a l'empitjorament, comparat amb placebo entre les 12 i 18 setmanes de seguiment. Dos dels estudis van incloure només pacients amb classe funcional II de l'OMS¹⁸ o pacients amb síndrome d'Eisenmenger¹⁷. Els efectes del bosentan sembla que es mantenen en el temps en pacients amb HAP idiopàtica¹⁸. El bosentan s'ha comparat també amb sitaxentan (STRIDE-2)¹⁹ i combinat amb epropostenol enfront d'epropostenol en monoteràpia (BREATH-2)¹⁵.

S'han observat augments de les aminotransferases hepàtiques en aproximadament el 10% dels pacients. Aquests són dosiddependents i reversibles una vegada aturat el tractament. S'ha observat també disminució de la concentració d'hemoglobina i alteració de l'espermatogènesi.

La dosi inicial de bosentan és de 62,5 mg/12 durant 4 setmanes. La dosi de manteniment és de 125 mg/12 hores. Alguns pacients poden requerir 250 mg/12 hores.

Sitaxentan

El sitaxentan (Thelin®) és un antagonista selectiu del receptor de l'endotelina-A aprovat per l'EMA l'any 2004. Ha estat avaluat en 3 assaigs clínics aleatoritzats (STRIDE- 1, STRIDE- 2 i STRIDE- 4) en pacients amb HAP de classe funcional II i III¹⁹⁻²¹. Etiològicament els pacients tenien HAP idiopàtica i HAP associada a malaltia del teixit connectiu o insuficiència cardíaca

congestiva. Els estudis han demostrat una millora de la capacitat per realitzar exercici i en variables hemodinàmiques. Els beneficis es mantenen com a mínim fins un any després d'iniciar el tractament d'acord amb els resultats d'un estudi observacional obert²². El 3-5% de pacients presenten valors anormals en les anàlisis de funció hepàtica a la dosi aprovada de 100 mg al dia. Per aquest motiu és necessari fer un seguiment dels pacients tractats amb sitaxentan.

S'han descrit interaccions amb warfarina. En pacients amb tractament combinat es recomana disminuir la dosi de warfarina per evitar increments de la ràtio internacional normalitzada.

OBJECTIUS

Analitzar l'evidència científica disponible sobre l'eficàcia, la seguretat i l'eficiència de l'ambrisentan en el tractament dels pacients amb HAP.

METODOLOGIA

La descripció detallada de la metodologia utilitzada en l'elaboració d'aquest document pot consultar-se en l'Annex 2.

RESULTATS

Estudis identificats

S'han identificat 89 referències en la cerca bibliogràfica, de les quals s'han recuperat 35 articles complets. No s'ha identificat cap avaluació econòmica.

S'han exclòs 32 publicacions, el 71,9% (23 articles) per no complir els criteris de disseny d'estudi, el 3,1% (1 article) de participants, el 12,5% (4 articles) d'intervenció i el 12,5% (4 articles) per tractar-se de revisions sistemàtiques amb inclusió de resums o comunicacions a congressos (Annex 3).

Finalment, s'han inclòs 3 estudis publicats: Galiè 2008²³, que inclou dos assaig clínics fase III (AMB-320 o ARIES-1 i AMB-321 o ARIES-2) i l'estudi d'extensió (AMB-320/321-E o ARIES-E); Galiè 2005²⁴, que inclou un assaig clínic fase II (AMB-220) i l'estudi d'extensió (AMB-220-E); i l'estudi de McGoan 2009²⁵, un altre assaig clínic fase II (AMB-222).

Descripció dels estudis

La Taula 4 presenta les principals característiques dels estudis inclosos (la descripció més detallada de cadascun dels estudis es mostra a les taules d'evidència de l'Annex 4).

Taula 4. Característiques dels estudis inclosos

Estudi	ARIES-1 ²³	ARIES-2 ²³	ARIES-E ²³	AMB-220 ²⁴	AMB-220-E ²⁴	AMB-222 ²⁵
Disseny	Fase III Aleatoritzat Cegament doble Grup control	Fase III Aleatoritzat Cegament doble Grup control	Estudi extensió Aleatoritzat Cegament simple No grup control	Fase II Aleatoritzat Cegament doble No grup control	Estudi extensió No aleatoritzat Obert No grup control	Fase II No aleatoritzat Obert No grup control
Objectiu principal	Eficàcia i tolerabilitat	Eficàcia i tolerabilitat	Eficàcia i tolerabilitat a llarg termini	Eficàcia i seguretat	Eficàcia i seguretat a llarg termini	Eficàcia i seguretat
Participants	HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús d'anorexígens o VIH	HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús d'anorexígens o VIH	HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús d'anorexígens o VIH	HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús d'anorexígens o VIH	HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús d'anorexígens o VIH	HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús d'anorexígens, VIH o curtcircuits sistemicopulmonars congènits + suspensió bosentan i/o sitaxentan
Intervenció	Ambrisentan 5 / 10 mg Placebo	Ambrisentan 2,5 / 5 mg Placebo	Ambrisentan 2,5 / 5 / 10 mg	Ambrisentan 1 / 2,5 / 5 / 10 mg	Ambrisentan 1 / 2,5 / 5 / 10 mg	Ambrisentan 2,5+5 mg (±10 mg període extensió)
Període seguiment	12 setmanes	12 setmanes	48 setmanes	12 setmanes	24 setmanes	12 setmanes+ període extensió

HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; VIH: virus de la immunodeficiència humana

Els estudis més rellevants sobre l'eficàcia i la seguretat de l'ambrisentan són els estudis ARIES-1 i ARIES-2. Es tracta de dos assaigs clínics de fase III amb el mateix disseny: aleatoritzats, amb cegament doble i comparats amb placebo. L'objectiu principal va ser valorar l'eficàcia i la tolerabilitat^a de l'ambrisentan en el tractament de l'HAP. Van incloure pacients amb HAP idiopàtica o HAP associada a malalties del teixit connectiu, ús d'anorexígens o infecció per VIH sense tractament concomitant amb bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol, iloprost o treprostinil. Els estudis van comparar ambrisentan amb placebo durant un període de 12 setmanes. Com a mesura de resultat primària es va utilitzar la millora en la capacitat de realitzar exercici mesurada amb el canvi en la distància recorreguda en el test de la marxa en sis minuts (TM6M); i com a mesures de resultat secundàries es van avaluar, entre d'altres, el temps fins a l'empitjorament clínic, la classe funcional de l'OMS, la qualitat de vida relacionada amb la salut, l'índex de dispnea de Borg, el pèptid natriurètic B i els efectes adversos del fàrmac.

Alguns dels pacients d'ambdós estudis van ser posteriorment inclosos en un estudi d'extensió (ARIES-E) aleatoritzat, amb cegament simple, sense grup control i de 48 setmanes de duració.

L'estudi AMB-220 és un assaig clínic fase II de comparació de dosis i previ als estudis ARIES. Té un disseny aleatoritzat, amb cegament doble, sense grup control i amb un estudi a posteriori d'extensió (AMB-220-E) que és no aleatoritzat, obert i sense grup control.

Finalment, l'AMB-222 és un altre assaig clínic fase II, no aleatoritzat, obert, sense grup control i amb un període d'extensió. A diferència dels descrits anteriorment, va incloure pacients amb suspensió prèvia del tractament amb bosentan i/o sitaxentan per alteració de les proves de funció hepàtica. La mesura principal de resultat va ser la incidència de pacients amb concentració sèrica d'aminotransferases >3 vegades el límit superior de la normalitat (xULN).

Qualitat dels estudis

Els estudis ARIES-1 i -2 són assaigs clínics multicèntrics, aleatoris (el mètode d'emascament de l'assignació no està clarament especificat), amb cegament doble (el mètode d'emascament del tractament no està clarament especificat) i comparats amb placebo; es van descriure els abandonaments i retirades, i l'anàlisi estadística es va basar en intenció de tractar. Es considera que el risc de biaix és baix amb un grau de recomanació amb l'escala de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 1⁺⁺ (en l'Annex 5 es presenta la valoració detallada de la qualitat metodològica dels estudis).

Els dos assaig clínics fase II (AMB-220 i AMB-222) i els dos estudis d'extensió (AMB-220-E i ARIES-E) no van utilitzar grup comparador. Es considera que aquests estudis tenen una probabilitat alta de biaix per valorar l'eficàcia del fàrmac amb un grau de recomanació amb l'escala SIGN 1⁻ (Annex 5); no obstant això, disposen de dades que són d'utilitat per valorar-ne la seguretat.

^a Es defineix tolerabilitat com la quantitat i intensitat d'efectes adversos que un fàrmac causa en un pacient.

Resultats d'eficàcia

Les dades principals d'eficàcia provenen dels estudis ARIES-1 i -2 i de la combinació de dades dels pacients tractats amb 5 mg d'ambrisentan dels dos estudis (Taula 5).

Taula 5. Resultats d'eficàcia del tractament amb ambrisentan

Estudi	ARIES-1				ARIES-2				ARIES-1 ARIES-2
	5 mg (n=67)	10 mg (n=67)	5+10 mg	Placebo (n=67)	2,5 mg (n=64)	5 mg (n=63)	2,5+5 mg	Placebo (n=65)	5+5 mg (n=130)
TM6M									
Δbasal-12setm.	+31 m	+51 m	NE	NE	+32 m	+59 m	NE	NE	+45 m
IC95%	3 a 59 m	27 a 76 m			2 a 63 m	30 a 89 m			24 a 65 m
p valor Δtt-pl.	0,008	<0,001			0,022	<0,001			<0,001
Empitjorament clínic									
Δbasal-12setm.	NE	NE	4%	9%	NE	NE	5%	22%	NE
p valor Δtt-pl.	0,307	0,292	0,214		0,005	0,008	<0,001		0,005
Classe funcional OMS									
Δbasal-12setm.	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
p valor Δtt-pl.			0,036				0,117		0,025
Dimensió funcionament físic SF-36									
Δbasal-12setm.	NE	NE	NE	NE	NE	NE	+3,41	-0,20	NE
DE							6,96	7,14	
p valor Δtt-pl.	NS	NS	NS		0,005	0,040	0,005		
Índex dispnea Borg									
Δbasal-12setm.	NE	-0,9	-0,6	NE	-1,0	-1,2	-1,1	NE	-0,7
IC95%		-1,6 a - 0,2	-1,2 a 0,0		-1,9 a - 0,2	-2,0 a - 0,4	-1,8 a - 0,4		-1,3 a -0,2
p valor Δtt-pl.		0,002	0,017		0,046	0,040	0,019		0,031

DE: desviació estàndard; IC : interval de confiança; NE: no especificat; NS: no significatiu; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; Δbasal-12setm.: canvi basal enfront de 12 setmanes; Δtt-pl.: canvi grup tractament enfront de placebo

Capacitat de realitzar exercici

En els estudis ARIES-1 i -2 es va observar que el tractament amb ambrisentan va millorar la capacitat d'exercici en pacients amb HAP. La millora en el TM6M en la setmana 12 comparada amb la situació basal va ser significativament major en els grups de tractament amb ambrisentan que en el grups amb placebo.

L'augment en la distància recorreguda en el TM6M va ser de 31 m (IC95% 3 a 59 m; p=0,008) i 51 m (IC95% 27 a 76 m; p<0,001) amb 5 mg i 10 mg de tractament, respectivament, en l'estudi ARIES-1; de 32 m (IC95% 2 a 63 m; p=0,022) i 59 m (IC95% 30 a 89 m; p<0,001) amb 2,5 mg i 5 mg de tractament, respectivament, en l'estudi ARIES-2. En l'anàlisi combinada dels pacients tractats amb 5 mg la millora en el TM6M va ser de 45 m (IC95% 24 a 65 m; p<0,001).

Es va realitzar una anàlisi de subgrups segons la classe funcional de l'OMS i etiologia de l'HAP. En els dos estudis es va observar una millora en el TM6M a la setmana 12 en

pacients amb classe funcional basal II (rang de 36 m a 55 m) i III (rang de 39 m a 54 m). També es va observar una millora en pacients amb HAP idiopàtica (rang de 50 m a 66 m) i en menor grau en pacients amb HAP associada a malalties del teixit connectiu (rang de 15 m a 23 m).

La millora en el TM6M es va mantenir en una anàlisi exploratòria de 280 pacients en l'estudi d'extensió ARIES-E. En aquests pacients el canvi respecte a la seva situació basal en el TM6M va ser de 40 m (IC95% 33 a 48 m) a la setmana 12 i de 39 m (IC95% 29 a 49 m) a la setmana 48.

Temps fins a l'empitjorament clínic

L'empitjorament clínic va ser descrit com la necessitat d'hospitalització per HAP, la retirada per administració d'altres tractaments per a l'HAP, la presència de ≥ 2 criteris de suspensió del fàrmac (disminució TM6M $>20\%$, augment de la classe funcional, empitjorament de la fallida cardíaca dreta, fallida renal o hepàtica progressiva o pressió arterial sistòlica <85 mmHg) o la mort del pacient.

La incidència d'empitjorament clínic va disminuir significativament en els pacients tractats amb 2,5 mg d'ambrisentan ($p=0,005$) i 5 mg ($p=0,008$) en comparació de placebo en l'estudi ARIES-2. Tot i que no es van observar diferències significatives entre 5 mg o 10 mg de tractament i placebo en l'estudi ARIES-1, sí que es va observar una millora significativa ($p=0,005$) quan es van combinar les dades dels dos estudis de pacients tractats amb 5 mg.

Classe funcional de l'OMS

Es va observar una millora significativa de la situació basal en la distribució de la classe funcional de l'OMS en pacients que van rebre tractament durant 12 setmanes amb ambrisentan en l'estudi ARIES-1 ($p=0,037$), però no en l'estudi ARIES-2 ($p=0,117$), en tots dos casos comparat amb placebo. L'anàlisi combinada dels pacients tractats amb 5 mg va mostrar una millora significativa en la distribució de la classe funcional des de la situació basal fins a les 12 setmanes de tractament en comparació de placebo ($p=0,025$).

Qualitat de vida relacionada amb la salut

Es va observar una millora significativa en les puntuacions de l'escala de funcionament físic del qüestionari de qualitat de vida SF-36 en l'estudi ARIES-2, en els dos grups de tractament (2,5 mg $p=0,005$ i 5 mg $p=0,040$) en comparació de placebo. No es van observar diferències significatives en l'estudi ARIES-1.

Índex de dispnea de Borg

Es va observar una millora significativa de l'índex de dispnea de Borg en la combinació de dosis enfront de placebo a la setmana 12 en l'estudi ARIES-1 (-0,6; IC95% -1,2 a 0,0; $p=0,017$) i en l'ARIES-2 (-1,1; IC95% -1,8 a -0,4; $p=0,019$). La millora en comparació de placebo va ser significativa en el grup de tractament amb 10 mg en ARIES-1 ($p=0,002$), 2,5 i 5 mg en ARIES-2 (ambdós $<0,005$) i en l'anàlisi de dades de 5 mg dels dos estudis ($p=0,031$).

Resultats de seguretat

Les dades principals de seguretat i tolerabilitat provenen dels estudis ARIES-1 i -2, AMB-220, AMB-220-E i AMB-222 (Taula 6).

Taula 6. Resultats de seguretat clínica del tractament amb ambrisentan

Estudi	ARIES-1 i ARIES-2 ²³ (ambrisentan n=261; placebo n=132)	AMB-220 ²⁴ (n=64)	AMB-220-E ²⁴ (n=56)	AMB-222 ²⁵ (n=36)
Efectes adversos més freqüents	Edema (3-28% ambrisentan vs. 10% placebo) Cefalea (8-19% ambrisentan vs. 6-21% placebo) Congestió nasal (2-10% ambrisentan vs. 0-3% placebo); dosidependent	Edema perifèric (25%) congestió nasal (18,8%) Infecció respiratòria vies altes (18,8%) Cefalea (15,6%) Rubor (12,5%) Nàusees (12,5%)	NE	Edema (n=9) Cefalea (n=8) Rubor (n=4) Dispèpsia (n=3) Dispnea (n=3) Nàusees (n=3) Palpitacions (n=3)
Efectes adversos greus	25 (9,6%) ambrisentan 22 (16,7%) placebo	7 pacients	NE	2 pacients
Suspensió tractament	20 (7,6%) ambrisentan 21 (15,9%) placebo	2 pacients	NE	NE
Funció hepàtica				
ALT/AST >3 xULN	Cap pacient ambrisentan 3 pacients (2,3%) placebo	NE	1 pacient 5 mg 2 pacients 2,5 mg (puntual)	1 pacient (transitòria)
ALT/AST >5 xULN	-	NE	-	Cap pacient
ALT/AST >8 xULN	-	NE	1 pacient grup 5 mg	-
Hemoglobina	Disminució (ambrisentan -0,8 4 g/dL vs. placebo +0,2 g/dL)	Disminució (basal vs. 12 setmanes - 0,8 g/dL)	No progressió disminució respecte AMB-220	Disminució (-1,2 g/dL) Disminució 4% hematòcrit

ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartataminotransferasa; NE: no especificat; vs.: versus; xULN: límit superior de la normalitat

En els estudis ARIES-1 i -2, l'ambrisentan va ser ben tolerat i la majoria d'efectes adversos van ser d'intensitat lleu o moderada. Els més freqüents van ser l'edema perifèric, la cefalea i la congestió nasal; aquest últim va ser l'únic dosidependent.

En els estudis ARIES-1 i -2, un 9,6% de pacients tractats amb ambrisentan van presentar almenys un efecte advers greu enfront d'un 16,7% en el grup placebo (4 pacients del grup ambrisentan i 6 pacients del grup placebo van morir, en cap cas la causa de mort es va relacionar amb el fàrmac). La suspensió del fàrmac durant les 12 setmanes de tractament es va realitzar en 7,6% dels pacients en el grup tractament enfront d'un 15,9% en el grup placebo.

En els estudis ARIES-1 i -2, no es va notificar cap augment de les proves de funció hepàtica; és més, cap pacient que va rebre ambrisentan no va desenvolupar augment d'aminotransferases >3 xULN en comparació d'un 2,3% de casos en el grup placebo.

En l'assaig AMB-222, en què s'estudiava una cohort específica de pacients considerats d'alt risc (prèviament havien presentat alteracions en les proves de funció hepàtica associades amb l'administració de bosentan i/o sitaxentan), no es va observar cap recurrència en

l'alteració de les proves de funció hepàtica que requerís la suspensió del tractament (tot i que a un pacient se li va reduir temporalment la dosi per estabilitzar els nivells d'aminotransferases). Durant el període d'extensió de l'estudi no es va observar cap alteració en la funció hepàtica en els pacients que van continuar el tractament.

En l'estudi AMB-220-E, es van notificar 4 casos amb elevació dels nivells d'aminotransferases, tot i que 2 casos (pacients tractats amb 2,5 mg d'ambrisentan) no es van confirmar en una segona analítica.

En tots els estudis es van observar alteracions en la concentració d'hemoglobina. En els estudis ARIES-1 i 2, la concentració d'hemoglobina va disminuir un 0,8 g/dL en el grup ambrisentan en comparació de l'augment de 0,2 g/dL en el grup placebo. Aquesta disminució no es va relacionar amb la dosi del fàrmac administrat.

AVALUACIÓ COMPARADA

En l'avaluació comparada s'ha valorat la idoneïtat de la població estudiada, el comparador utilitzat, els resultats d'eficàcia i de seguretat i d'eficiència. També s'hi incorporen dades d'altres fonts d'informació per complementar els resultats.

Població

L'EMA ha aprovat l'ús d'ambrisentan per al tractament de la l'HAP en pacients amb classe funcional II i III. Aquest fàrmac, junt amb el bosentan, és un dels pocs autoritzats en pacients amb HAP amb classe funcional II.

En els estudis avaluats en aquesta revisió, no s'ha vist especificat com a criteri d'inclusió en els estudis la classe funcional; tot i això, en l'informe d'avaluació del fàrmac, realitzat per l'EMA (on s'exposen dades addicionals sobre els principals estudis), es considera que els pacients amb classe funcional II estan correctament classificats i que el grup és suficientment representatiu per a l'autorització del fàrmac en aquests pacients⁹.

No s'han realitzat estudis en població pediàtrica ni en pacients amb insuficiència renal o hepàtica.

Comparador

La comparació d'ambrisentan enfront de placebo és acceptable tenint en compte la dificultat metodològica de realitzar un assaig de no inferioritat en aquesta població tan específica de pacients⁹.

Tot i això, en tota la literatura científica revisada es destaca una manca de comparació de l'ambrisentan enfront d'altres tractaments, sobretot tenint en compte la disponibilitat d'altres fàrmacs d'administració via oral i amb un mecanisme d'acció semblant, com el bosentan o el sitaxentan.

D'altra banda, només un dels estudis avaluats, AMB-222, va incloure pacients amb tractament concomitant amb sildenafil i/o prostanoides (tot i que posteriorment no es reflecteix en els resultats). Els altres estudis van ser molt estrictes a l'hora de no incloure pacients amb altres tractaments específics per a la HAP (bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol, iloprost o treprostínil). Actualment, no hi ha resultats publicats de cap estudi que comparin l'efecte de l'ambrisentan junt amb altres fàrmacs com a teràpia combinada.

Eficàcia

L'ambrisentan millora la capacitat de realitzar exercici si es compara amb placebo. Però cal destacar que s'han observat discrepàncies entre els dos estudis principals. L'efecte en el TM6M per als dos grups tractats amb 5 mg d'ambrisentan en els estudis ARIES-1 i -2 difereix gairebé el doble a les 12 setmanes de tractament (31 m enfront de 59 m, respectivament). Els autors van valorar factors com les característiques de la població o la pràctica clínica dels diferents estudis, però no van poder identificar les raons per les diferències observades.

La millora en el TM6M es va mantenir en l'estudi d'extensió ARIES-E, però aquesta dada ha de ser interpretada amb precaució perquè aquest estudi no constava de grup control.

S'ha observat una gran variabilitat en la millora significativa de mesures de resultat secundàries (empitjorament clínic, classe funcional, qualitat de vida i índex de dispnea de Borg) entre els estudis ARIES-1 i -2.

La durada del tractament de 12 setmanes es considera adequada per obtenir resultats d'eficàcia amb rellevància clínic, però no és suficientment prolongada per avaluar l'efecte a llarg termini de l'ambrisentan en la millora de la supervivència. Tot i això, una recent metanàlisi, on s'inclouen els estudis ARIES -1 i -2, ha demostrat una disminució en la mortalitat en els pacients tractats amb fàrmacs específics per a l'HAP²⁶.

Actualment se segueixen obtenint resultats a 2 anys de les diferents subanàlisis de l'assaig ARIES-E segons l'etiologia i la classe funcional de l'HAP. Segons aquestes, s'observen resultats favorables en el manteniment de les millores clíniques i en la supervivència a llarg termini. Els resultats només s'han presentat a congressos i per aquest motiu han de ser interpretats amb precaució²⁷⁻²⁹.

Les millores de l'ambrisentan en la variable principal del TM6M són similars a les obtingudes en pacients tractats amb bosentan o sitaxentan d'acord amb els resultats d'una metanàlisi recent de bona qualitat³⁰ (Annex 6).

Seguretat

Els estudis realitzats en relació amb altres fàrmacs ARE han mostrat alteracions en la funció hepàtica dosiddependent, especialment augments en la concentració sèrica d'aminotransferases⁹. En els estudis ARIES-1 i -2, l'ambrisentan sembla presentar un perfil de seguretat hepàtica millor que el dels altres ARE (bosentan i sitaxentan), però aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela ja que els estudis avaluats en aquesta consulta utilitzaven com a grup comparador el placebo.

Sobre la base de les dades aportades per l'EMA, la incidència d'alteracions en la concentració d'aminotransferases $>3 \times \text{ULN}$ en tots els estudis fase II, III i d'extensió va ser de 17 casos en 483 pacients tractats amb ambrisentan (3,5%) amb una durada mitjana d'exposició de 79,5 setmanes ($\pm 50,28$ setmanes)⁹.

En la majoria dels estudis revisats s'observa una disminució en els nivells d'hemoglobina de causa incerta.

En la vigilància farmacològica postcomercialització de l'ambrisentan als Estats Units s'ha observat un augment d'edemes perifèrics i de retenció de líquids possiblement relacionat amb l'administració del fàrmac⁹.

L'ambrisentan no indueix ni inhibeix els isoenzims del citocrom P450 i, tal com manifesta l'informe d'avaluació emès per l'EMA, té menys potencial per produir interaccions farmacològiques que altres ARE⁹.

Es continuen realitzant i publicant estudis d'interaccions farmacològiques de l'ambrisentan amb diversos medicaments, incloent-hi alguns específics per al tractament de l'HAP (sildenafil i tadalafil) o altres que poden utilitzar-se en pacients amb HAP (warfarina o anticonceptius orals)³¹⁻³⁴.

Eficiència

No hi ha dades sobre l'eficiència de l'ambrisentan en el tractament de pacients amb HAP.

Les úniques dades disponibles sobre el cost del fàrmac provenen de l'informe del producte realitzat pel laboratori farmacèutic titular (Taula 7). S'estima que el cost del tractament amb 5 mg d'ambrisentan per any és de 26.733 €/pacient (IVA inclòs). El cost incremental del sitaxentan i el bosentan enfront de l'ambrisentan, considerant únicament el cost d'adquisició del fàrmac, és de 1.219,1 €/pacient i 4.117 €/pacient, respectivament.

Taula 7. Comparació de costos del tractament avaluat enfront d'altres alternatives

Tractaments	Ambrisentan Volibris®	Sitaxentan Thelin®	Bosentan Tracleer®
Presentació	30 comprimits de 5 mg	28 comprimits de 100 mg	56 comprimits de 125/62,5 mg
Preu unitari (PVP+IVA)	73,24 €	76,58 €	42,26 €
Cost dia (PVP+IVA)	73,24 €	76,58 €	84,52 €
Cost mes (PVP+IVA; x30)	2.197,43 €	2.297,56 €	2.535,7 €
Cost any (PVP+IVA; x365)	26.732,6 €	27.951,7 €	30.849,8 €
Cost incremental anual (diferencial)	Referència	+1.219,1 €/any	+4.117,2 €/any

IVA: impost al valor agregat; PVP: preu de venda al públic
Font: Dossier de producte. Ambrisentan. Madrid: GlaxoSmithKline; 2009.

La presentació de Volibris® 10 mg, 30 comprimits, no ha obtingut a dia d'avui les condicions de preu i finançament per part de la Direcció General de Farmàcia i Productes Sanitaris, però d'acord amb la documentació aportada pel laboratori s'ha sol·licitat el mateix preu que el de Volibris® 5 mg, 30 comprimits.

CONCLUSIONS

- L'HAP és una malaltia rara amb una prevalença <5 casos/100.000 habitants.
- L'ambrisentan és un medicament orfe i ha estat autoritzat per l'EMA en el tractament de pacients amb HAP idiopàtica i HAP associada a malalties del teixit connectiu amb classe funcional II i III per millorar la capacitat de realitzar activitat física sobre la base de dos assaigs clínics fase III (ARIES-1 i ARIES-2).
- L'evidència científica en el moment de l'aprovació és limitada, no hi ha estudis que demostrin que l'ambrisentan millora variables amb veritable rellevància clínica com la supervivència.
- L'ambrisentan és el tercer fàrmac ARE aprovat per al tractament de la HAP després del bosentan i del sitaxentan; però no hi ha cap estudi que els compari entre ells.
- No s'han realitzat estudis que utilitzin ambrisentan amb altres fàrmacs disponibles com a tractament combinat per a l'HAP.
- Actualment, s'estan duent a terme diversos estudis en l'àmbit internacional per seguir avaluant l'eficàcia i la seguretat de l'ambrisentan: estudi d'avaluació d'eficàcia i seguretat de l'ambrisentan en pacients amb HAP (estudi fase III)³⁵; estudi aleatoritzat i multicèntric amb teràpia combinada d'ambrisentan i sildenafil en pacients amb HAP que han presentat una mala resposta al tractament amb sildenafil (estudi fase IV)³⁶; i estudi observacional amb ambrisentan (estudi fase IV)³⁷.

Valorada la informació disponible, es considera que l'ambrisentan és un fàrmac **comparable** a altres ARE actualment comercialitzats ja que, en no existir estudis comparatius amb aquests, no es pot concloure que la seva eficàcia o seguretat siguin inferiors.

RECOMANACIONS D'ÚS

D'acord amb l'evidència disponible i amb la col·laboració de clínics experts en el diagnòstic i tractament de pacients amb HAP, es defineixen els següents criteris d'indicació de l'ambrisentan en l'àmbit públic del Servei Català de la Salut-CatSalut:

- Pacients ≥ 18 anys
- Pacients amb diagnòstic hemodinàmic d'HAP
- Pacients amb diagnòstic d'HAP idiopàtica o HAP associada a malalties del teixit connectiu
- Pacients amb HAP amb classe funcional de l'OMS II o III

Es recomana que l'àmbit de prescripció estigui restringit a metges amb experiència en el maneig de pacients amb HAP i a centres de referència de diagnòstic i tractament de pacients amb HAP.

Es recomana realitzar un registre i seguiment dels pacients a qui s'administri ambrisentan i valorar periòdicament les variables següents:

- Millora clínica (classe funcional OMS)
- Prova d'esforç (TM6M)
- Variables hemodinàmiques
- Efectes adversos: funció hepàtica (analítica mensual), hemoglobina (analítica primer mes i posteriorment de forma trimestral) i retenció de líquids

Es recomana valorar prèviament l'administració d'altres ARE amb més evidència científica sobre la seva eficàcia i seguretat i/o amb més experiència clínica.

Atesa la manca de dades en relació amb l'efectivitat i eficiència al nostre medi dels tractaments farmacològics específics per a l'HAP, es recomana iniciar una línia d'investigació en aquest camp.

Ficha técnica Volibris®³⁸

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Volibris 5 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg de ambrisentan.

Excipientes

Cada comprimido contiene lactosa monohidrato (aproximadamente 95 mg), lecitina (soja) (E322) (aproximadamente 0,25 mg) y rojo Allura AC Aluminio Lake (E129) (aproximadamente 0,11 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película. Los comprimidos recubiertos con película son de color rosa pálido, cuadrados, convexos, con "GS" grabado en un lado y "K2C" en el otro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Volibris está indicado para el 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 (ver sección 5.1). Se ha demostrado la eficacia de este medicamento en HAP idiopática (HAPI) y en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico experimentado en el tratamiento de HAP.

La dosis recomendada de Volibris 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 Volibris 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 Volibris 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 (ver secciones 4.4 y 4.8).

Los escasos datos disponibles sugieren que la interrupción brusca del tratamiento con Volibris no está asociada con un empeoramiento rebote de la HAP.

Niños y adolescentes

No se recomienda el uso de Volibris en pacientes menores de 18 años de edad, debido a la falta de datos de seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección 5.2).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario realizar ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Existe experiencia limitada con Volibris en individuos con insuficiencia renal grave (<30 ml/min); iniciar cuidadosamente el tratamiento en este subgrupo, y prestar especial cuidado si la dosis se incrementa hasta los 10 mg de Volibris.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado el efecto de Volibris en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Debido a que las principales rutas metabólicas de ambrisentan son la glucuronidación y oxidación con posterior eliminación por vía biliar, cabría esperar que la insuficiencia hepática produjera un aumento de la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. Por lo tanto, no se debe iniciar el tratamiento con Volibris 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 (>3xULN); ver secciones 4.3 y 4.4).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 6.1).
- Embarazo (ver sección 4.6).
- Mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable (ver secciones 4.4 y 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- Insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis) (ver sección 4.2).
- Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) >3xULN (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Volibris no se ha estudiado en un número suficiente de pacientes que permita establecer el balance beneficio/riesgo en pacientes con HAP clasificados como clase funcional I de la OMS.

No se ha establecido la eficacia de Volibris en monoterapia en pacientes con HAP clasificados como clase funcional IV de la OMS. Si el estado clínico empeora, se debe considerar el cambio a un tratamiento recomendado en el estadio grave de la enfermedad (p. ej. epoprostenol).

Función hepática

La HAP se ha asociado con anomalías de la función hepática. Se ha observado un aumento de las enzimas hepáticas, potencialmente relacionado con el tratamiento con antagonistas de los receptores de endotelina (AREs) (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben evaluar los niveles de aminotransferasas hepáticas (ALT y AST) antes de iniciar el tratamiento con Volibris. No se debe iniciar el tratamiento con Volibris en pacientes con valores basales de ALT y/o AST >3xULN (ver sección 4.3).

Se recomienda controlar mensualmente los niveles de ALT y AST. Si los pacientes desarrollan un incremento inexplicable y sostenido de los niveles de ALT y/o AST clínicamente significativo, o si el incremento de ALT y/o AST va acompañado de signos o síntomas de daño hepático (p. ej. ictericia), se debe interrumpir el tratamiento con Volibris.

En aquellos pacientes que no presenten síntomas clínicos de daño hepático o de ictericia, se puede considerar el reinicio del tratamiento con Volibris, una vez se hayan resuelto las anomalías en los valores de enzimas hepáticas. Se recomienda el consejo de un hepatólogo.

Concentración de hemoglobina

El uso de antagonistas de los receptores de endotelina (AREs), incluido Volibris, se ha asociado con una reducción en la concentración de hemoglobina y hematocrito (ver sección 4.8). La mayor parte de estas disminuciones fueron detectadas durante las primeras 4 semanas de tratamiento, que generalmente se estabilizaban pasado este periodo.

No se recomienda iniciar el tratamiento con Volibris en pacientes con anemia clínicamente significativa. Se recomienda medir los niveles de hemoglobina y/o hematocrito durante el tratamiento con Volibris, por ejemplo en 1 mes, 3 meses y después periódicamente, de acuerdo con la práctica clínica. Si se observa una disminución en la hemoglobina o hematocrito clínicamente relevante, y se han descartado otras posibles causas, se debe considerar la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento con Volibris.

Retención de fluidos

Se ha observado aparición de edema periférico con el tratamiento con AREs, incluido ambrisentan. La mayoría de los casos de edema periférico observados durante los ensayos clínicos con ambrisentan fueron de gravedad entre leve y moderada, aunque parece que ocurre con mayor frecuencia e intensidad en pacientes ≥65 años. El edema periférico fue notificado más frecuentemente con ambrisentan 10 mg (ver sección 4.8).

Se han notificado algunos casos post-comercialización de retención de fluidos, que ocurrieron semanas después de comenzar el tratamiento con ambrisentan y que, en algunos casos, han requerido la utilización de un diurético o la hospitalización para controlar los fluidos o la insuficiencia cardíaca descompensada. Si los pacientes tienen sobrecarga de fluidos preexistente, se debe controlar clínicamente antes de comenzar el tratamiento con ambrisentan.

Si la retención de fluidos es clínicamente relevante durante el tratamiento con ambrisentan, con o sin aumento de peso asociado, se debe llevar a cabo una evaluación adicional para determinar la causa, que podría ser o bien ambrisentan o bien una insuficiencia cardíaca subyacente, y valorar la necesidad de iniciar un tratamiento específico o de interrumpir el tratamiento con ambrisentan.

Mujeres en edad fértil

El tratamiento con Volibris no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. En caso de duda acerca del método anticonceptivo aconsejable a cada paciente, se recomienda consultar a un ginecólogo. Se recomienda realizar pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Volibris (ver secciones 4.3 y 4.6).

Excipientes:

Los comprimidos de Volibris contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Los comprimidos de Volibris contienen el colorante azoico 'rojo Allura AC aluminio Lake' (E129), que puede causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios no clínicos *in vitro* e *in vivo*, ambrisentan, a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ni induce la fase I ni II de las enzimas que metabolizan el fármaco, lo que sugiere que ambrisentan tiene un bajo potencial para alterar los niveles de medicamentos metabolizados por estas rutas.

Se ha estudiado la posible capacidad de ambrisentan de inducir la actividad del CYP3A4 en voluntarios sanos, y los resultados obtenidos sugieren que ambrisentan no tiene un efecto inductor sobre la isoenzima CYP3A4.

La administración conjunta de ambrisentan y sildenafil (sustrato del CYP3A4) en voluntarios sanos, no afectó de manera significativa a la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafil (ver sección 5.2).

La administración de ketoconazol (un potente inhibidor del CYP3A4) en estado estacionario no produjo un aumento clínicamente relevante en la exposición a ambrisentan (ver sección 5.2).

Se desconocen los efectos derivados de la administración conjunta de Volibris e inductores del CYP3A4 y 2C19.

En un ensayo en voluntarios sanos, ambrisentan no tuvo efectos sobre la farmacocinética en estado estacionario, ni sobre la actividad anti-coagulante de la warfarina (ver sección 5.2). La warfarina tampoco tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de ambrisentan. Además, la administración de ambrisentan no afectó de forma general a la dosis semanal de anticoagulantes tipo warfarina, al tiempo de protrombina (PT), ni al Índice Internacional Normalizado (IIN o INR).

La ciclosporina A inhibe múltiples enzimas metabólicos y transportadores. Tenga precaución cuando co-administre Volibris con ciclosporina A.

La eficacia y seguridad de Volibris cuando se administra de forma conjunta con otros medicamentos para el tratamiento de la HAP (p. ej. prostanoides e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V) no ha sido específicamente estudiada en ensayos clínicos controlados (ver sección 5.1). Por consiguiente, se recomienda precaución en caso de co-administración.

Efecto de ambrisentan sobre los transportadores xenobióticos

En estudios *in vitro* se ha observado que ambrisentan no tiene efecto inhibitorio sobre el eflujo de digoxina mediado por la glicoproteína-P (Pgp), y es un sustrato de baja afinidad del eflujo mediado por la Pgp. Estudios adicionales *in vitro* en ratas y hepatocitos humanos mostraron que ambrisentan no inhibe el co-transportador de sodio-taurocolato (NTCP), la bomba transportadora de aniones orgánicos (OATP), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP), ni la proteína isomorfa-2 asociada a resistencia a multifármacos (MRP2). Estudios *in vitro* en hepatocitos de rata también mostraron que ambrisentan no induce la Pgp, BSEP o MRP2.

La administración en estado estacionario de ambrisentan a voluntarios sanos no tuvo efectos clínicamente relevantes sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la Pgp, administrada en dosis única (ver sección 5.2).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

Volibris está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3). Estudios en animales han mostrado que ambrisentan es teratogénico. No hay experiencia en humanos.

El tratamiento con Volibris no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil, a menos que el resultado de la prueba de embarazo pre-tratamiento sea negativo y se utilicen medidas anticonceptivas fiables. Se recomienda hacer pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con Volibris.

Las mujeres que reciben Volibris deben ser informadas del riesgo de daño fetal y del tratamiento alternativo que deben iniciar si se quedan embarazadas (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.3).

Lactancia

Se desconoce si ambrisentan se excreta en la leche materna humana. No se ha estudiado en animales la excreción de ambrisentan en la leche. Por lo tanto, la lactancia está contraindicada en pacientes que toman Volibris (ver sección 4.3).

Fertilidad masculina

El desarrollo de atrofia tubular testicular en animales macho ha sido asociado a la administración crónica de ERAs, incluyendo ambrisentan (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto sobre la fertilidad masculina en humanos. En ensayos clínicos la administración crónica de ambrisentan, no fue asociada con un cambio en los niveles plasmáticos de testosterona.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Experiencia de los ensayos clínicos

La seguridad de Volibris se ha evaluado en ensayos clínicos con más de 483 pacientes con HAP (ver sección 5.1). A continuación se lista, por frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas del fármaco recogidas de los datos de un ensayo clínico controlado con placebo de 12 semanas. Con una evaluación más larga en estudios no controlados (observación media de 79 semanas), el perfil de seguridad fue semejante al observado en estudios a corto plazo. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) y muy raras ($<1/10.000$). Para las reacciones adversas relacionadas con la dosis, la categoría de frecuencia refleja la dosis más alta de Volibris. Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, como la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y las características iniciales del paciente. Las categorías de frecuencia de las reacciones adversas, asignadas conforme a la experiencia obtenida en los ensayos clínicos, pueden no reflejar la frecuencia con que aparecen estas reacciones adversas en la práctica clínica habitual. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Trastornos cardiacos	
Palpitación	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Anemia (disminución de hemoglobina, disminución de hematocrito)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña) ¹	Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Congestión del tracto respiratorio superior (p. ej. nasal ² , senos), sinusitis, nasofaringitis, rinitis	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	
Dolor abdominal	Frecuentes
Estreñimiento	Frecuentes
Trastornos vasculares	
Rubefacción	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Edema periférico, retención de fluidos ³	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	
Reacciones de hipersensibilidad (p. ej. angioedema, erupción)	Poco frecuentes
¹ La frecuencia de cefalea fue mayor con 10 mg Volibris. ² La incidencia de congestión nasal durante la terapia con Volibris estuvo relacionada con la dosis. ³ El edema periférico se notificó con mayor frecuencia con Volibris 10 mg. En ensayos clínicos el edema periférico se notificó más frecuentemente y tendió a ser más grave en pacientes ≥65 años (ver sección 4.4).	

Alteraciones de laboratorio

Descenso de hemoglobina (ver sección 4.4).

La frecuencia del descenso en hemoglobina (anemia) fue mayor con Volibris 10 mg. A lo largo de ensayos clínicos en Fase III de 12 semanas de duración controlados con placebo, las concentraciones medias de hemoglobina disminuyeron en los grupos de pacientes tratados con Volibris y se detectaron en la 4 semana (descenso de 0,83 g/dl); los cambios medios de la situación inicial parecieron estabilizarse a lo largo de las 8 semanas siguientes. Un total de 17 pacientes (6,5%) en los grupos de tratamiento con Volibris tuvieron disminuciones en la hemoglobina ≥15% de la situación inicial y cayeron por debajo del límite de normalidad.

Datos post-comercialización

Además de las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos, se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-aprobación de Volibris. Las frecuencias se definieron como “no conocida” (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos cardiacos	
Insuficiencia cardiaca ⁴	No procede
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Disnea ⁵	No procede
⁴ La mayoría de los casos de insuficiencia cardiaca notificados se asociaron con retención de fluidos. ⁵ Se han notificado casos de empeoramiento de la disnea de etiología no clara poco después de iniciar el tratamiento con Volibris.	

4.9 Sobredosis

No hay experiencia en pacientes HAP tratados con Volibris a dosis diarias superiores a 10 mg. En voluntarios sanos, dosis únicas de 50 y 100 mg (de 5 a 10 veces la dosis máxima recomendada) se asociaron con cefaleas, rubefacción, mareo, náuseas y congestión nasal.

Debido al mecanismo de acción, una sobredosis de Volibris podría potencialmente dar origen a un cuadro de hipotensión (ver sección 5.3). En el caso de hipotensión pronunciada, se puede necesitar soporte cardiovascular activo. No se encuentra disponible ningún antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros anti-hipertensivos., código ATC: C02KX02

Mecanismo de acción

Ambrisentan es un principio activo que se administra por vía oral, perteneciente a la clase del ácido propanoico, que actúa como antagonista selectivo del receptor de endotelina (ARE) de tipo A (ETA). La endotelina desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la HAP.

- Ambrisentan bloquea subtipo ETA, del receptor que se localiza mayoritariamente en las células musculares lisas vasculares y miocitos cardíacos. De este modo se previene la activación de sistemas de segundos mensajeros mediada por la endotelina y que origina vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas.
- Se espera que la selectividad de ambrisentan por el receptor ETA en lugar de por el receptor ETB conserve la producción mediada por el receptor ETB de los vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina.

Eficacia

Se realizaron dos ensayos clínicos pivotaes de Fase 3 multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ARIES-1 y ARIES-2). ARIES-1 incluyó 201 pacientes y comparó Volibris 5 mg y 10 mg con placebo. ARIES-2 incluyó 192 pacientes y comparó Volibris 2,5 mg y 5 mg con placebo. En ambos ensayos, Volibris fue añadido a la medicación de soporte/previa del paciente, que podía incluir una combinación de digoxina, anticoagulantes, diuréticos, oxígeno y vasodilatadores (bloqueantes de los canales de calcio, IECAs). Los pacientes reclutados padecían HAPI o HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La mayoría de los pacientes tenían síntomas propios de la clase funcional II de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (38,4%) o de la clase III (55,0%). Los pacientes con enfermedad hepática pre-existente (cirrosis o elevación clínicamente significativa de aminotransferasas) y los pacientes que estaban recibiendo otros tratamientos específicos para la HAP (p. ej. prostanoides) fueron excluidos. En estos ensayos no se evaluaron parámetros hemodinámicos.

El criterio de valoración principal de eficacia definido para los estudios en Fase 3 fue la mejoría en la capacidad del ejercicio valorada por el cambio, a las 12 semanas, frente a la situación basal, en la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos (TM6M). En ambos ensayos, el tratamiento con Volibris tuvo como resultado una mejoría significativa en el TM6M, para cada una de las dosis de Volibris.

La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 comparada con la situación basal fue de 30,6 m (IC95%: 2,9 a 58,3; p=0,008) y 59,4 m (IC95%: 29,6 a 89,3; p<0,001) para el grupo de 5 mg, en ARIES 1 y 2 respectivamente. La mejoría, corregida por placebo, en la media del TM6M en la semana 12 en el grupo de pacientes de 10 mg en ARIES-1 fue 51,4 m (IC95%: 26,6 a 76,2; p <0,001).

Se realizó un análisis combinado pre-especificado de los ensayos de Fase 3 (ARIES-C). La mejoría media, corregida por placebo, en el TM6M fue de 44,6 m (IC95%: 24,3 a 64,9; p<0,001) para la dosis de 5 mg, y de 52,5 m (IC95%: 28,8 a 76,2; p<0,001) para la dosis de 10 mg.

En el ensayo ARIES-2, la administración de Volibris (grupo de dosis combinada) retrasó significativamente el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento clínico de la HAP en comparación con placebo (p<0,001); el valor de hazard ratio (índice de riesgo) mostró una reducción del 80% (IC95%: 47% a 92%). La medida incluyó: muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por HAP, septostomía atrial, adición de otros agentes terapéuticos para el tratamiento de la HAP y criterios de abandono temprano. Se observó un incremento estadísticamente significativo ($3,41 \pm 6,96$) para el grupo de dosis combinadas en la escala de función física de la encuesta de SF-36 Health Survey comparado con placebo ($-0,20 \pm 8,14$; p=0,005). El tratamiento con Volibris produjo una mejoría estadísticamente significativa en la Escala de Disnea de Borg (BDI) en la semana 12 (BDI corregido por placebo de $-1,1$ (IC95%: $-1,8$ a $-0,4$; p=0,019; grupo de dosis combinadas)).

Datos a largo plazo

Los pacientes reclutados en los ensayos ARIES 1 y 2 fueron elegibles para entrar en una fase abierta de extensión a largo plazo, el ensayo ARIES-E (n=383).

Se desconoce el efecto de Volibris sobre los resultados de la enfermedad. La probabilidad de supervivencia observada a 1 año para sujetos que recibieron Volibris (grupo de dosis combinadas de Volibris) fue del 95% y a 2 años fue del 84%.

En un ensayo abierto (AMB222) se administró Volibris a 36 pacientes para evaluar la incidencia de niveles séricos elevados de aminotransferasas en pacientes que habían interrumpido previamente otro tratamiento con

un ARE debido a anomalías en las aminotransferasas. Durante la duración media del tratamiento con Volibris, que fue de 53 semanas, ninguno de los pacientes reclutados presentó niveles séricos de ALT > 3xULN que requirieran una interrupción permanente del tratamiento. El cincuenta por ciento de pacientes había aumentado de 5 mg a 10 mg de Volibris durante este tiempo.

La incidencia acumulada de anomalías en las aminotransferasas séricas > 3xULN 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.

Otra información clínica

En un estudio en Fase 2 (AMB220), se observó una mejoría en los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, después de 12 semanas (n=29). El tratamiento con Volibris tuvo como resultado un incremento en el índice cardíaco medio, una disminución en la presión arterial pulmonar media, y una disminución en la resistencia vascular pulmonar media.

Durante un estudio de interacción fármaco-fármaco en voluntarios sanos, no se observaron efectos clínicamente relevantes en la farmacocinética de ambrisentan ni de sildenafil, y la combinación fue bien tolerada. El número de pacientes que recibieron Volibris y sildenafil de forma concomitante durante los ensayos ARIES-E y AMB222 fue 22 pacientes (5.7%) y 17 pacientes (47%), respectivamente. En estos pacientes no se identificaron aspectos de seguridad adicionales.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ambrisentan se absorbe rápidamente en humanos. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) de ambrisentan se alcanzan normalmente alrededor de 1,5 horas después de la dosis, tanto en condiciones de ayuno como con alimentos. La C_{max} y el área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática (AUC) aumentan proporcionalmente con la dosis en el intervalo de dosis terapéutico. El estado estacionario normalmente se consigue a los 4 días de administración repetida.

En un estudio sobre el efecto de la comida, en el que se administró ambrisentan a voluntarios sanos en condiciones de ayuno y tras una comida con alto contenido en grasas, se observó una disminución del 12% en la C_{max} mientras que el AUC permaneció inalterado. Esta disminución en el pico de concentración no es clínicamente significativa, y por tanto ambrisentan puede ser tomado con o sin alimentos.

Distribución

Ambrisentan presenta una elevada unión a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas *in vitro* de ambrisentan fue, de media, 98,8% e independiente de la concentración en el rango de 0,2 – 20 microgramos/ml. Ambrisentan se fija principalmente a la albúmina (96,5%) y en menor grado a la alfa1-glicoproteína ácida.

La distribución de ambrisentan en los glóbulos rojos es baja, con una proporción media sangre:plasma de 0,57 y 0,61 en hombres y mujeres, respectivamente.

Metabolismo

Ambrisentan es un ARE de tipo no sulfonamida, perteneciente a la clase ácido propanoico.

Ambrisentan es glucuronizado por varias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S y UGT1A3S) para formar un glucurónido de ambrisentan (13%). Ambrisentan también sufre metabolismo oxidativo principalmente por el CYP3A4 y en menor grado por el CYP3A5 y el CYP2C19 para formar 4-hidroximetil ambrisentan (21%), que es posteriormente glucuronizado para dar el 4-hidroximetil ambrisentan glucurónido (5%). La afinidad del 4-hidroximetil ambrisentan por el receptor de endotelina humano es 65 veces menor que la de ambrisentan. Por lo tanto, para las concentraciones plasmáticas observadas (aproximadamente el 4% se corresponde con ambrisentan inalterado), no se espera que el 4-hidroximetil ambrisentan contribuya a la actividad farmacológica de ambrisentan.

Datos *in vitro* han mostrado que, a concentraciones terapéuticas, ambrisentan no inhibe UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ni las isoenzimas 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4 del citocromo P450.

Estudios *in vitro* adicionales mostraron que ambrisentan no inhibe el NTCP, la OATP ni la BSEP. Además, ambrisentan no induce la MRP2, la Pgp ni la BSEP.

Los efectos de ambrisentan en estado estacionario (10 mg una vez al día) sobre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de una dosis única de warfarina (25 mg), medidos como TP e INR, se investigaron en 20 voluntarios sanos. Ambrisentan no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de warfarina. De igual modo, la administración conjunta con warfarina no afecta las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan (ver sección 4.5).

Los efectos de administrar sildenafil durante 7 días (20 mg tres veces al día) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de ambrisentan, y los efectos de administrar ambrisentan durante 7 días (10 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de sildenafil, fueron investigados en 19 voluntarios sanos. Con la excepción de un aumento del 13% en la C_{max} de sildenafil, tras la administración conjunta de ambrisentan, no hubo ningún otro cambio en los parámetros farmacocinéticos de sildenafil, N-desmetil sildenafil y ambrisentan. Este leve incremento en la C_{max} de sildenafil no se considera clínicamente relevante (ver sección 4.5).

Los efectos de la administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día) en las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de 10 mg de ambrisentan fueron investigados en 16 voluntarios sanos. Las exposiciones de ambrisentan medidas como AUC(0-inf) y C_{max} se incrementaron en un 35% y un 20%, respectivamente. Es improbable que este cambio en la exposición tenga alguna relevancia clínica y por lo tanto Volibris puede ser administrado junto con ketoconazol.

Los efectos de la administración repetida de ambrisentan (10 mg) sobre las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de digoxina fueron estudiados en 15 voluntarios sanos. La administración de dosis múltiples de ambrisentan produjo leves aumentos en el AUC_{0-last}, en las concentraciones mínimas, y un aumento del 29% en la C_{max} de digoxina. El aumento en la exposición a digoxina observada tras la administración de ambrisentan en dosis múltiples no se consideró clínicamente relevante, y por lo tanto no es necesario realizar un ajuste de dosis de digoxina (ver sección 4.5).

Eliminación

Ambrisentan y sus metabolitos son eliminados principalmente por vía biliar tras sufrir metabolismo hepático y/o extra-hepático. Tras la administración oral, aproximadamente un 22% de la dosis administrada es eliminada en la orina, siendo un 3,3% ambrisentan inalterado. La semi vida de eliminación plasmática en humanos esta entre 13,6 y 16,5 horas.

Poblaciones especiales

De acuerdo con los resultados de un análisis farmacocinético poblacional realizado en voluntarios sanos y en pacientes con HAP, las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan no se ven influenciadas significativamente ni en función del género ni de la edad (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Ambrisentan no experimenta un metabolismo renal o aclaramiento renal (excreción) significativo. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento de creatinina resultó ser una covariable estadísticamente significativa que afecta el aclaramiento oral de ambrisentan. Sin embargo, la magnitud de la disminución en el aclaramiento oral es moderada (20-40%) en pacientes con insuficiencia renal moderada y por lo tanto es improbable que sea clínicamente relevante. En cualquier caso, se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Las principales rutas de metabolización de ambrisentan son la glucuronidación y la oxidación con la subsiguiente eliminación en la bilis, por lo tanto cabe esperar que la insuficiencia hepática aumente la exposición (C_{max} y AUC) a ambrisentan. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento oral disminuyó como consecuencia de los crecientes niveles de bilirrubina. Sin embargo, la magnitud del efecto de la bilirrubina es moderada (comparado con un paciente típico, con una bilirrubina de 0,6 mg/dl, un paciente con una bilirrubina elevada de 4,5 mg/dl tendría aproximadamente un 30% menos de aclaramiento oral de ambrisentan). No se han

estudiado las propiedades farmacocinéticas de ambrisentan en pacientes con insuficiencia hepática grave (con o sin cirrosis). Por lo tanto, el tratamiento con Volibris no debe ser iniciado en pacientes con insuficiencia hepática grave o que presenten una elevación de las aminotransferasas clínicamente relevante ($>3 \times \text{ULN}$) (ver secciones 4.3 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Debido al efecto farmacológico principal de clase de medicamentos, una dosis única elevada de ambrisentan (es decir una sobredosis) podría provocar un descenso en la presión arterial y por tanto tener el potencial para causar un cuadro de hipotensión y síntomas relacionados con la vasodilatación.

No se ha observado que ambrisentan inhiba el transportador de ácidos biliares, ni que provoque hepatotoxicidad sintomática.

Se ha apreciado inflamación y cambios en el epitelio de la cavidad nasal en roedores a exposiciones por debajo de los niveles terapéuticos en humanos. En perros, se observaron respuestas inflamatorias leves tras la administración prolongada de altas dosis de ambrisentan a exposiciones 20 veces superiores a las observadas en pacientes.

Se ha observado hiperplasia del hueso nasal de los cornetes etmoidales de la cavidad nasal en ratas tratadas con ambrisentan, a niveles de exposición 3 veces superiores al AUC terapéutico. No se ha observado hiperplasia del hueso nasal con ambrisentan en ratones ni perros. En ratas, la hiperplasia del cornete nasal es una respuesta conocida a la inflamación nasal, según la experiencia obtenida con otros compuestos.

Ambrisentan fue clastogénico cuando fue probado a altas concentraciones en células de mamíferos *in vitro*. No se han observado efectos mutagénicos ni genotóxicos para ambrisentan en bacterias ni en dos estudios *in vivo* realizados en roedores.

No hubo aumento, relacionado con el tratamiento, en la incidencia de tumores en estudios orales de 2 años en ratas y ratones.

La atrofia tubular testicular, que fue asociada ocasionalmente con aspermia, fue observada en los estudios de toxicidad con dosis orales repetidas y en estudios de fecundidad en ratas macho y en ratones sin margen de seguridad. Los cambios testiculares no fueron completamente reversibles durante los períodos de descanso evaluados. Sin embargo, no se observó ningún cambio testicular en estudios con perros de hasta 39 semanas de duración a una exposición 35 veces el AUC visto en humanos. Se desconoce el efecto de ambrisentan sobre la fecundidad humana masculina.

Ambrisentan ha mostrado ser teratogénico en ratas y conejos. Se han observado anomalías en la mandíbula inferior, lengua, y/o paladar para todas las dosis ensayadas. Además, en el estudio en ratas se han visto defectos en el septo interventricular, defectos en el tronco vascular, anomalías en el tiroides y timo, osificación del basiesfenoides y aumento de la incidencia de arteria umbilical izquierda. Se sospecha que la teratogenicidad es un efecto de clase de los AREs.

La administración de ambrisentan en ratas hembra desde la última fase del embarazo hasta la lactancia causó acontecimientos adversos sobre la conducta de la madre, supervivencia reducida de las crías y deterioro de la capacidad reproductora de la descendencia (con observación de pequeños testículos en la necropsia), a una exposición de 3 veces el AUC para la dosis máxima recomendada en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa sódica
Estearato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico (parcialmente hidrolizado)
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol / PEG 3350
Lecitina (soja) (E322)
Rojo Allura AC Aluminio Lake (E129)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/PVDC/aluminio. Envases de 10 ó 30 comprimidos recubiertos con película. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Ltd
Greenford
Middlesex
UB6 0NN
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/451/001
EU/1/08/451/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21 abril 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

ANNEX 2. METODOLOGIA

Disseny

Revisió sistemàtica de l'evidència científica.

Identificació dels estudis

S'ha realitzat una cerca bibliogràfica, de febrer a març de 2009, en les bases de dades bibliogràfiques següents: Medline/PubMed, Tripdatabase, Scopus, ISI Web of Knowledge, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database i NHS Economic Evaluation Database. L'estratègia de cerca es descriu més endavant.

També s'ha revisat la informació sobre guies de pràctica clínica i avaluació de fàrmacs de les fonts següents: National Guidelines Clearinghouse; European Medicines Agency; U.S. Food and Drug Administration; **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; Pharmacology & Therapeutics Advisory Committee; Scottish Medicines Consortium; All Wales Medicines Strategy Group; Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos; US Clinical Trials i informació aportada per la indústria farmacèutica.

S'ha realitzat una cerca manual a partir de les referències bibliogràfiques dels documents identificats i s'ha creat un avís electrònic en les bases de dades bibliogràfiques en relació amb els descriptors d'interès.

Selecció dels estudis

S'han inclòs els estudis, redactats en anglès o castellà, que complien els criteris següents:

- **Tipus d'estudis:** assaigs clínics aleatoris o quasialeatoris fase II o fase III, revisions sistemàtiques de l'evidència científica, metanàlisis, anàlisis de cost/efectivitat, cost/utilitat o cost/benefici
- **Tipus de participants:** pacients amb HAP
- **Tipus d'intervenció:** administració d'ambrisentan en comparació de qualsevol medicament o placebo

S'han exclòs els estudis que complien algun dels criteris següents:

- Estudis preclínics, estudis quasiexperimentals o sèrie de casos
- Revisions bibliogràfiques, editorials, articles d'opinió, comunicacions a congressos (presentacions orals o pòsters) o resums (*abstracts*)
- Estudis de minimització de costos o anàlisi de costos

Avaluació dels estudis

Dos avaluadors han seleccionat independentment els estudis per a la seva inclusió en la revisió. Posteriorment s'ha utilitzat un formulari estàndard d'extracció de dades dissenyat *ad hoc* per obtenir la informació de cada estudi. S'han utilitzat els instruments proposats per la SIGN per valorar la qualitat metodològica, el nivell d'evidència i el grau de recomanació dels estudis inclosos.

Definició de criteris d'indicació

Sobre la base de l'evidència científica disponible i amb la col·laboració de clínics experts en el diagnòstic i tractament de pacients amb HAP, s'han definit els criteris d'indicació de l'ambrisentan en pacients amb HAP.

Estratègies de cerca

Cerca a MEDLINE/PubMED

- #1 Search ambrisentan OR volibris OR letairis
- #2 Search ambrisentan[ti] OR volibris[ti] OR letairis[ti]
- #3 Search ambrisentan[nm] OR volibris[nm] OR letairis[nm]
- #4 Search "ambrisentan "[Substance Name]
- #5 Search "Receptors, Endothelin/antagonists and inhibitors"[Mesh] AND (ambrisentan OR volibris OR letairis)
- #6 Search (((#2) OR (#3)) OR (#4)) OR (#5)
- #7 Search (#1) NOT (#6)
- #8 Search (#6) AND systematic[sb]
- #9 Search (#6) AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
- #10 Search (#6) AND ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])
- #11 Search randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[ti] OR placebo*[ti] OR blind*[ti] OR trial*[ti] OR outcome*[ti] OR efficac*[ti] OR effectiv*[ti] OR comparative study[pt] OR multicenter study[pt] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))
- #12 Search #6 AND #11
- #13 Search costs and cost analysis[mh] OR "cost-benefit analysis"[mh] OR "cost allocation"[mh] OR "cost control"[mh] OR "cost of illness"[mh] OR "cost savings"[mh] OR "cost sharing"[mh] OR "health expenditures"[mh] OR cost[ti] OR costs[ti] OR econom*[mh] OR econom* OR econom*[sh] OR saving*[ti] OR "fees and charges"[mh] OR reimburs* OR budget* OR expenditur* OR price or prices or pricing or pharmaco-economic* OR finan*
- #14 Search #6 AND #13

Cerca a Tripdatabase

- #1 ambrisentan OR volibris OR letairis

Cerca a Scopus

#1 (((TITTLE(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris)))) AND ((TITTLE-ABS-KEY("systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy* OR medline OR cochrane) OR TITTLE(review)))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris)))) AND (TITTLE(random* OR trial* OR control* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR security OR safety OR compar* OR prospectiv* OR longitudinal OR follow* OR versus))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris)))) AND (TITTLE(cost OR costs OR econom*))

#2 (((TITTLE(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis)))) AND ((TITTLE-ABS-KEY("systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy* OR medline OR cochrane) OR TITTLE(review)))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis)))) AND (TITTLE(random* OR trial* OR control* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR security OR safety OR compar* OR prospectiv* OR longitudinal OR follow* OR versus))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis)))) AND (TITTLE(cost OR costs OR econom*))

#2 AND NOT #1 (((((TITTLE(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis)))) AND ((TITTLE-ABS-KEY("systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy* OR medline OR cochrane) OR TITTLE(review)))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis)))) AND (TITTLE(random* OR trial* OR control* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR security OR safety OR compar* OR prospectiv* OR longitudinal OR follow* OR versus))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris OR letairis) OR KEY(ambrisentan OR volibris OR letairis)))) AND (TITTLE(cost OR costs OR econom*)))) AND NOT (((((TITTLE(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris)))) AND ((TITTLE-ABS-KEY("systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy* OR medline OR cochrane) OR TITTLE(review)))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris)))) AND (TITTLE(random* OR trial* OR control* OR placebo* OR blind* OR outcome* OR efficacy OR effectiv* OR security OR safety OR compar* OR prospectiv* OR longitudinal OR follow* OR versus))) OR (((TITTLE(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris))) OR ((CHEMNAME(ambrisentan OR volibris) OR KEY(ambrisentan OR volibris)))) AND (TITTLE(cost OR costs OR econom*))))

Cerca a ISI Web of Knowledge

1 Topic=(ambrisentan OR volibris OR letairis)

2 Topic=(ambrisentan OR volibris OR letairis) AND Topic=(cost OR costs OR econom*)

3 Topic=(ambrisentan OR volibris OR letairis) AND Topic=("systematic review" OR metaanaly* OR meta-analy* OR medline OR cochrane)

4 Topic=(ambrisentan OR volibris OR letairis) AND Title=(review)

5 Topic=(ambrisentan OR volibris OR letairis) AND Title=(random* OR trial* OR placebo* OR efficacy OR outcome* OR effectiv* OR versus OR compar* OR prospective OR longitudinal OR control OR follow*)

6 #5 OR #4 OR #3 OR #2

Cerca a Cochrane Library Plus en espanyol i a les bases de dades: Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA) i NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED)

#1 ambrisentan OR volibris OR letairis

ANNEX 3. ESTUDIS EXCLOSOS

Estudis	Motius d'exclusió
Attinà T, Camidge R, Newby DE, Webb DJ. Endothelin antagonism in pulmonary hypertension, heart failure, and beyond. <i>Heart</i> . 2005;91(6):825-31.	No compleix criteri d'intervenció (no inclou tractament ambrisentan)
Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. <i>Chest</i> . 2007;131(6):1917-28.	No compleix criteri de disseny estudi (guia de pràctica clínica)
Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: Role of ambrisentan. <i>Vascular Health and Risk Management</i> . 2007;3(1):11-22.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Battistini B, Berthiaume N, Kelland NF, Webb DJ, Kohan DE. Profile of past and current clinical trials involving endothelin receptor antagonists: The novel "-sentan" class of drug. <i>Experimental Biology and Medicine</i> . 2006;231(6):653-95.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CEDAC final recommendations and reasons for recommendation Ambrisentan. CEDAC Meeting -November 19.	No compleix criteri de disseny estudi (informe avaluació fàrmac)
Croxtall JD, Keam SJ. Ambrisentan. <i>Drugs</i> . 2008;68(15):2195-204.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Cheng JWM. Ambrisentan for the management of pulmonary arterial hypertension. <i>Clin Ther</i> . 2008;30(5):825-33.	Revisió sistemàtica de l'evidència científica amb una probabilitat molt alta de biaix (inclusió comunicacions a congressos i <i>abstracts</i>)
Distler O, Behrens F, Huscher D, Foeldvari I, Zink A, Nash P, et al. Need for improved outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. <i>Rheumatology</i> . 2006;45(12):1455-7.	No compleix criteri de disseny estudi (editorial o opinió d'expert)
European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). Volibris [Informe d'avaluació a internet]. London (UK):EMA;2008 [consultat 1 febr 2008]. Disponible a : http://www.genecat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2090/doc10437.html .	No compleix criteri de disseny estudi (informe avaluació fàrmac)
Farber HW. The status of pulmonary arterial hypertension in 2008. <i>Circulation</i> . 2008;117(23):2966-8.	No compleix criteri de disseny estudi (editorial o opinió d'expert)
Galiè N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. <i>Eur Heart J</i> . 2004;25(24):2243-78.	No compleix criteri de disseny estudi (guia de pràctica clínica)
Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2004;43(12 SUPPL.).	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani M, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. <i>Eur Heart J</i> . 2009;30:394-403.	No compleix criteri d'intervenció (inclou altres tractaments)
Gilchrist NA. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> . 2008;24(3):142-8.	Revisió sistemàtica de l'evidència científica amb una probabilitat molt alta de biaix (inclusió comunicacions a congressos i <i>abstracts</i>)
Hrometz SL, Shields KM. Role of ambrisentan in the management of pulmonary hypertension. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> . 2008;42(11):1653-9.	Revisió sistemàtica de l'evidència científica amb una probabilitat molt alta de biaix (inclusió comunicacions a congressos i <i>abstracts</i>)

Estudis	Motius d'exclusió
Hussar DA. New drugs: ambrisentan, tamsulosin, and eculizumab. J Am Pharm Assoc (2003). 2007;47(5):664, 666-4, 671.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Jacobs A, Preston IR, Gomberg-Maitland M. Endothelin receptor antagonism in pulmonary arterial hypertension--a role for selective ET(A) inhibition? Curr Med Res Opin. 2006;22(12):2567-74.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Kabungo P, Coghlan G. Endothelin receptor antagonism: role in the treatment of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma. Drugs. 2008;68(12):1635-45.	No compleix criteri de participants (HAP relacionada amb esclerodèrma)
Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. Am Heart J. 2007;153(6):1037-47.	No compleix criteri d'intervenció (no inclou tractament ambrisentan)
McLaughlin VV, Hoeper MM. Pulmonary arterial hypertension the race for the most effective treatment. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;171(11):1199-201.	No compleix criteri de disseny estudi (editorial o opinió d'expert)
National Horizon Scanning Centre. Ambrisentan (Volibris) for pulmonary arterial hypertension: horizon scanning technology briefing. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). 2007;8.	No compleix criteri de disseny estudi (informe avaluació fàrmac)
Newman JH, Kar S, Kirkpatrick P. Ambrisentan. Nat Rev Drug Discov. 2007;6(9):697-8.	No compleix criteri de disseny estudi (editorial o opinió d'expert)
Opitz CF, Ewert R, Kirch W, Pittrow D. Inhibition of endothelin receptors in the treatment of pulmonary arterial hypertension: does selectivity matter? Eur Heart J. 2008;29(16):1936-48.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Price LC, Howard LS. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension: rationale and place in therapy. Am J Cardiovasc Drugs. 2008;8(3):171-85.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Puri A, McGoon MD, Kushwaha SS. Pulmonary arterial hypertension: Current therapeutic strategies. Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine. 2007;4(6):319-29.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Ricachinevsky CP, Amantéa SL. Treatment of pulmonary arterial hypertension. Jornal de Pediatria. 2006;82(SUPPL. 2).	No compleix criteri d'intervenció (no inclou tractament ambrisentan)
Scottish Medicines Consortium. Ambrisentan, 5 mg and 10 mg tablets (Volibris). 10 november 2008.	No compleix criteri de disseny estudi (informe avaluació fàrmac)
Steiner MK, Preston IR. Optimizing endothelin receptor antagonist use in the management of pulmonary arterial hypertension. Vasc Health Risk Manag. 2008;4(5):943-52.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Sulica R, Poon M. Medical therapeutics for pulmonary arterial hypertension: From basic science and clinical trial design to evidence-based medicine. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2005;3(2):347-60.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Torres F. Systematic review of randomised, double-blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. International Journal of Clinical Practice. 2007;61(10):1756-65.	Revisió sistemàtica de l'evidència científica amb una probabilitat molt alta de biaix (inclusió comunicacions a congressos i abstracts)
Vatter H, Seifert V. Ambrisentan, a non-peptide endothelin receptor antagonist. Cardiovasc Drug Rev. 2006;24(1):63-76.	No compleix criteri de disseny estudi (revisió amb metodologia de la cerca bibliogràfica no especificada)
Young D. New drug approved for pulmonary arterial hypertension. Am J Health Syst Pharm. 2007;64(15):1562.	No compleix criteri de disseny estudi (editorial o opinió d'expert)

ANNEX 4. TAULES D'EVIDÈNCIA ESTUDIS INCLOSOS

Galie 2008 ²³	
Disseny	Assaig clínic aleatoritzat (fase III)
Objectius	Eficàcia i tolerabilitat ambrisentan en pacients amb HAP
Període	ARIES-1 i ARIES-2 desembre 2003 - febrer 2006 ARIES-E fins a novembre 2006
País	ARIES-1 Estats Units, Mèxic, Amèrica del Sud, Austràlia, Europa ARIES-2 Europa, Israel, Amèrica del Sud
Centre	ARIES-1 46 centres ARIES-2 41 centres
Participants	<p>Criteris inclusió ARIES-1 i ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús anorexígens o VIH No administració bosentan, sitaxentan, sildenafil, epoprostenol, iloprost o treprostinil <p>ARIES-E, estudi d'extensió</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacients que van completar ARIES-1 i ARIES-2 Pacients grup placebo que van suspendre tractament durant estudi <p>Criteris exclusió ARIES-1 i ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> TM6M <150m >450m
Intervenció	<p>Intervenció ARIES-1 5 – 10 mg/dia via oral ambrisentan ARIES-2 2,5 – 5 mg/dia via oral ambrisentan</p> <p>Grup control Placebo</p> <p>Aleatorització Pacients estratificats per etiologia i aleatoritzats 1:1:1</p> <p>Emmascarament Cegament doble (no especificat)</p>
Intervenció	<p>Criteris suspensió tractament (≥2 criteris en 4 setmanes tractament)</p> <ol style="list-style-type: none"> >20% disminució TM6M Augment classe funcional OMS Empitjorament fallida cardíaca dreta Fallida renal o hepàtica progressiva Pressió arterial sistòlica <85 mmHg <p>ARIES-E</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacients grup ambrisentan van continuar emmascarats (cegament simple) i van rebre última dosi assignada Pacients grup placebo van rebre, de forma emmascarada, una dosi del seu estudi assignada de forma aleatòria 1:1
Període de seguiment	ARIES-1 12 setmanes ARIES-2 12 setmanes ARIES-E 48 setmanes
Mesura de resultats	<p>Principal: canvi mitjà de TM6M del grup tractat vs. grup placebo</p> <p>Secundaris: empitjorament clínic, classe funcional OMS, qüestionari qualitat de vida SF-36, índex dispnea Borg, peptid natriurètic B, mesures laboratori, EA</p> <p>Temps avaluació variables resultat: basal, 4, 8 i 12 setmanes</p>
Grandària mostral	ARIES-1 n=202 ARIES-2 n=192 ARIES-E n=361
Flux de participants	<p>Nombre de pacients no inclosos</p> <p>ARIES-1 n=67 (+1) ARIES-2 n=23</p>

	<p>Nombre de participants per grup</p> <p>ARIES-1 [5 mg; n=67] [10 mg; n=67] [placebo; n=67]</p> <p>ARIES-2 [2,5 mg; n=64] [5 mg; n=63] [placebo; n=65]</p> <p>Nombre de participants amb compliment del tractament per grup (no especificat)</p> <p>ARIES-1 n=183</p> <p>ARIES-2 n=170</p> <p>ARIES-E n=280</p>
Característiques participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Característiques basals similars entre diferents grups ▪ 68-88% dones, 48-53 anys, 44-58% blancs ▪ 41-43% HAPI i 19-22% HAP associada malalties teixit connectiu ▪ 38% classe funcional II i 55% III ▪ 340-355 m TM6M; 47-51 mmHg PAPm; 84-146 ng/mL peptid natriurètic B; 28,6 - 31,9 punts escala funcionament físic SF-36
	<p>TM6M</p> <p>ARIES-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augment ambrisentan vs. placebo [5 mg; +31 m; IC95% 3 a 59; p=0,008] [10 mg; +51 m; IC95% 27 a 76; p<0,001] <p>ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augment ambrisentan vs. placebo [2,5 mg; +32 m; IC95% 2 a 63; p=0,022] [5 mg; +59 m; IC95% 30 a 89; p<0,001] <p>Combinació grup 5 mg ARIES-1 + ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augment ambrisentan vs. placebo [5+5 mg; +45 m; IC95% 24 a 65; p<0,001] <p>Anàlisi estratificada ARIES-1 + ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Per classe funcional augment ambrisentan vs. placebo [II; rang +36 a +55 m] [III; rang +39 a +45 m] ▪ Per etiologia augment ambrisentan vs. placebo [HAPI; rang +50 a +66 m] [HAP associada malalties teixit connectiu; rang +15 a +23 m] <p>ARIES-E</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ [12 setmanes; +40 m; IC95% 33 a 48] [48 setmanes; +39 m; IC95% 29 a 49]
Resultats	<p>Empitjorament clínic</p> <p>ARIES-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo però diferències no estadísticament significatives [5+10 mg; 4%; p=0,214] [5 mg; p=0,307] [10 mg; p=0,292] [placebo; 9%] <p>ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [2,5+5 mg; 5%; p<0,001] [2,5 mg; p=0,005] [5 mg; p=0,008] [placebo; 22%] <p>Combinació grup 5 mg ARIES-1 + ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [5+5 mg; p=0,005] <p>Classe funcional OMS</p> <p>ARIES-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [5+10 mg; p=0,036] <p>ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo però diferència no estadísticament significativa [2,5+5 mg; p=0,117] <p>Combinació grup 5 mg ARIES-1 + ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [5+5 mg; p=0,025] <p>SF-36 dimensió funcionament físic</p> <p>ARIES-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo però diferències no estadísticament significatives <p>ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [2,5+5 mg; +3,41; DE 6,96; p=0,005] [placebo; -0,20 DE 7,14] [2,5 mg; p=0,005] [5 mg; p=0,040] <p>Índex de dispnea de Borg</p> <p>ARIES-1</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [5+10 mg; -0,6; IC95% -1,2 a 0,0; p=0,017] [10 mg; -0,9; IC95% -1,6 a -0,2; p=0,002] <p>ARIES-2</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Millora ambrisentan vs. placebo [2,5+5 mg; -1,1; IC95% -1,8 a -0,4; p=0,019] [2,5 mg; -1,0; IC95% -1,9 a -0,2; p=0,046] [5 mg; -1,2; IC95% -2,0 a -0,4; p=0,040]

Combinació grup 5 mg ARIES-1 + ARIES-2

- Millora ambrisentan vs. placebo [5+5 mg; -0,7; IC95% -1,3 a -0,2; p=0,031]

Pèptid natriurètic B

Concentració basal pèptid natriurètic B similar en grup ambrisentan i grup placebo

ARIES-1 (n=110)

- Augment en grup placebo [5 mg; -30%; p=0,002] [10 mg; -45%; p<0,001] [placebo; +9%]

ARIES-2 (n=107)

- Augment en grup placebo [2,5 mg; -29%; p=0,002] [5 mg; -30%; p=0,002] [placebo; +13%]

Ben tolerat; majoria d'EA lleus o moderats

EA més freqüents edema perifèric, cefalea i congestió nasal (EA dosidependent)

Paràmetres analítics

- Cap pacient tractat amb ambrisentan (n=261) va desenvolupar ALT/AST >3 xULN comparat amb 3 pacients (2,3%) grup placebo
- Grup ambrisentan no augment ALT/AST, bilirubina total o fosfatasa alcalina
- Grup ambrisentan no canvis temps protrombina, INR o dosi setmanal anticoagulants
- Canvis en concentració hemoglobina [ambrisentan; -0,84 g/dL; DE 1,2] [placebo; +0,2 d/dL; DE 1,0]; no dosidependent

**Efectes
adversos****EA greus**

- 22 pacients (16,7%) grup placebo i 25 (9,6%) grup ambrisentan EA greus
- 6 pacients (4,5%) grup placebo i 4 (1,5%) grup ambrisentan van morir; la causa de la mort no es va relacionar directament fàrmac estudi

Suspensió tractament

- 21 pacients (15,9%) grup placebo i 20 (7,6%) grup ambrisentan
-

ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartataminotransferasa; DE: desviació estàndard; EA: efectes adversos; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; IC: interval de confiança; INR: ràtio internacional normalitzada; OMS: Organització Mundial de la Salut; PAPm: pressió arterial pulmonar mitjana; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; VIH: virus de la immunodeficiència humana; vs.: versus; xULN: límit superior de la normalitat

Galie 2005²⁴

Disseny	Assaig clínic aleatoritzat (fase II)
Objectius	Eficàcia i seguretat ambrisentan en pacients amb HAP
Període	-
País	Estats Units, Europa, Austràlia
Centres	20 centres
Participants	<p>Criteris inclusió</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥18anys ▪ HAP simptomàtica tot i tractament anticoagulant, vasodilatador, diürètic, glucòsids cardiotònics o suplement d'O₂ últimes 4 setmanes ▪ HAPI, HAP associada malalties teixit connectiu, ús anorexígens o VIH ▪ TM6M >150 m <450 m ▪ PAPm ≥25 mmHg, RVP >240 dynes s/cm⁵, PCWP o pressió ventricular esquerra final diàstole <15 mmHg <p>Criteris exclusió</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Defectes cardíacs congènits, malaltia miocàrdica esquerra, malaltia valvular cardíaca, malaltia parènquima pulmonar, hipertensió pulmonar tromboembòlica crònica, hipertensió portal ▪ Tractament crònic amb prostanoids o tractament ARE últimes 4 setmanes ▪ ALT/AST >1,5 xULN
Intervenció	<p>Intervenció 1 - 2,5 - 5 - 10 mg/dia via oral ambrisentan</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacients assignats 1 i 2,5 mg: 12 setmanes ▪ Pacients assignats 5 mg: 2,5 mg primeres 2 setmanes i 5 mg 10 setmanes ▪ Pacients assignats 10 mg: 2,5 mg primeres 2 setmanes, 5 mg 2 setmanes i 10 mg 8 setmanes <p>Grup control No</p> <p>Aleatorització Sí (no especificat)</p> <p>Emmascarament Cegament doble (no especificat)</p> <p>Criteri de reducció dosi ALT/AST >3 xULN Criteri de suspensió tractament ALT/AST >5 xULN</p> <p>Estudi extensió AMB-220-E</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Post 12 setmanes pacients desemascarats i oportunitat continuar tractament durant 12 setmanes ▪ Durant estudi extensió dosi ambrisentan ajustada segons criteri clínic ▪ Més de la meitat dels pacients que van participar estudi extensió van rebre dosi diferent a la que van ser assignats aleatòriament
Període de seguiment	<p>AMB-220 12 setmanes AMB-220-E 24 setmanes</p> <p>Principal TM6M basal vs. 12 setmanes</p>
Mesura de resultats	<p>Secundaris índex dispnea Borg, classe funcional OMS, valoració subjectiva qualitat de vida global, empitjorament clínic, hemodinàmica cardiopulmonar, farmacocinètica, signes vitals, EA, mesures clíniques laboratori</p> <p>Temps avaluació variables resultat basal, 4, 8, 12, 16, 20 i 24 setmanes</p>
Grandària mostral	<p>AMB-220 n=64 AMB-220-E n=56</p> <p>Nombre de participants per grup AMB-220 [1 mg; n=16] [2,5 mg; n=19] [5 mg; n=16] [10 mg; n=13]</p>
Flux de participants	<p>Nombre de pèrdues durant el seguiment per grup AMB-220 [1 mg; n=1] [2,5 mg; n=3] [5 mg; n=1] [10 mg; n=1] AMB-220-E [1 mg; n=1] [2,5 mg; n=0] [5 mg; n=2] [10 mg; n=1]</p>
Característiques participants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Característiques basals similars diferents grups de tractament, excepte TM6M [1 mg; 355 m; DE 77] [2,5 mg; 340 m; DE 59] [5 mg; 378 m; DE 75;] [10 mg; 289 m; DE 91]; [1 vs. 10 mg; p=0,05] [5 vs. 10 mg; p<0,01]

- Diagnòstic més freqüent: HAPI (61%) i HAP associada malalties teixit connectiu (30%)
- Classe funcional: II (36%) i III (64%)

TM6M**AMB-220**

- Millora basal vs. 12 setmanes combinació grups [+36, 1 m; p<0,0001]
- Millora basal vs. 12 setmanes en cada grup [1 mg; +33,9 m; p=0,0029] [2,5 mg; +37,1 m; p=0,0004] [5 mg; +38,1 m; p=0,0112] [10 mg; +35,1 m; p=0,0080]
- No efecte dosi-resposta
- Anàlisi de subgrups
 - per etiologia millora basal vs. 12 setmanes [HAPI; +39,9 m; p<0,0001] [altres etiologies; +30,2; p=0,0026]
 - per classe funcional millora basal vs. 12 setmanes [II; +37,7 m; p<0,003] [III; +35,2 m; p<0,001]

AMB-220-E

- Millora basal vs. 12 setmanes combinació grups [16 setmanes; +50,2 m; p<0,0001] [20 setmanes; 50,9 m; p<0,0001] [24 setmanes; 54,2 m; p<0,0001]
- Anàlisi de subgrups
 - per etiologia millora més a les 12 setmanes pacients HAPI vs. altres etiologies [HAPI; +64,3 m; altres etiologies; +38,5; p=0,05]
 - per classe funcional millora similar a les 12 setmanes [II; +58,3 m; III; +51,9 m]

Índex dispnea de Borg**AMB-220**

- Millora basal vs. 12 setmanes combinació grups [basal; 4,0; DE 0,3] [12 setmanes; -0,9; DE 0,3; p=0,0015]
- Millora basal vs. 12 setmanes en cada grup [1 mg; -0,6; DE 0,5] [2,5 mg; -0,9; DE 0,4] [5 mg; -1,0; DE 0,6] [10 mg; -1,0; DE 0,6]

AMB-220-E

- Millora basal vs. 12 setmanes combinació grups [basal; 4,0; DE 0,3] [24 setmanes; -1,3; DE 0,3; p<0,0001]

Classe funcional OMS**AMB-220**

- Millora basal vs. 12 setmanes combinació grups [38% classe III; 50% classe II; 12% classe I]
- No efecte dosi-resposta
- Anàlisi individus
 - 18 pacients (36%; IC95% 25,7 a 46,7) van millorar ≥1 classe funcional
 - 2 pacients (3,4%; IC95% -9,4 a 16,2) van empitjorar classe funcional

AMB-220-E

- La millora basal vs. 24 setmanes es va mantenir

Empitjorament clínic**AMB-220**

- 13 pacients (20,3%) van empitjorar (6 per augment diürètics); no relació dosi ambrisentan i augment diürètics

AMB-220-E

- 8 pacients van empitjorar (3 per augment diürètics)

Valoració subjectiva qualitat de vida global**AMB-220**

- Millora basal vs. 12 setmanes combinació grups [basal; 56,4 mm; DE 2,6] [12 setmanes; +11,3 mm; DE 2,4; p<0,0001]
- No es van observar diferències segons dosi

AMB-220-E

- La millora basal vs. 24 setmanes es va mantenir [basal; 56,4 mm; DE 2,6] [24 setmanes; +12,1 mm; DE 2,7; p<0,0001]

Hemodinàmica (n basal=34; n 12 setmanes=29)

- Disminució PAPm combinació grups i en grups 1 mg, 5 mg, 10 mg
- Augment índex cardíac combinació grups i en grups 2,5 mg, 5 mg
- Disminució RVP combinació grups i en grups 1 mg, 2,5 mg, 5 mg
- Tendència decreixent no significativa pressió arterial dreta en tots grups, excepte 1 mg

Resultats

Farmacocinètica

- Absorció ràpida
- Màx. concentració plasmàtica 111-1,223 ng/ml a 1,7 a 3,3 h post dosi
- Vida mitjana eliminació 9 a 15 h

AMB-220

- **EA més freqüents** edema perifèric (25%), congestió nasal (18,8%), infecció respiratòria vies altes (18,8%), cefalea (15,6%), rubor (12,5%) i nàusees (12,5%)
- No diferències segons dosis en: nombre total EA, incidència EA per pacient, gravetat EA, relació amb fàrmac estudiat
- **EA greus** 7 pacients van presentar EA greus; 2 pacients van morir, la causa de mort no es va relacionar amb el fàrmac d'estudi
- Disminució concentració mitjana hemoglobina basal vs. 12 setmanes combinació grups [-0,8 g/dl]

**Efectes
adversos****AMB-220-E**

- **Concentracions sèriques ALT/AST**
 - >8 xULN 1 pacient grup 5 mg; nivells normals 8 setmanes post fi tractament
 - >3 xULN 1 pacient grup 5 mg tractament concomitant VIH; nivells normals en reduir dosi
 - >3 xULN **puntualment**: 2 pacients grup 2,5 mg; no confirmat 2^a analítica, no canvi tractament
- 48% pacients final estudi dosi 10 mg → cap d'aquests pacients ALT/AST >3 xULN
- La disminució concentració mitjana hemoglobina basal vs. 24setmanes no va progressar

ALT: alaninaaminotransferasa; ARE: antagonista dels receptors de l'endotelina; AST: aspartataminotransferasa; DE: desviació estàndard; EA: efectes adversos; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; IC: interval de confiança; màx.: màxim; núm.: número; OMS: Organització Mundial de la Salut; PAPm: pressió arterial pulmonar mitjana; PCWP: pressió capil·lar pulmonar; RVP: resistència vascular pulmonar; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; VIH: virus immunodeficiència humana; vs.: versus; xULN: límit superior de la normalitat

Disseny	Assaig clínic aleatoritzat (fase II)
Objectius	Eficàcia i seguretat ambrisentan en pacients amb HAP que han suspès tractament amb ARE per alteració proves de funció hepàtica
Període	Maig - octubre 2005
País	Estats Units, Austràlia i Europa
Centre	17 centres
Participants	<p>Criteris inclusió</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12-75 anys ▪ HAPI, HAP familiar, HAP associada malalties teixit connectiu, curtcircuits sistemicopulmonars congènits, ús anorexígens o VIH ▪ Suspensió tractament bosentan i/o sitaxentan per alteració ALT/AST >3 xULN ▪ Concentració sèrica aminotransferases normal ▪ TM6M ≥150 m ▪ Tractament estable amb sildenafil i/o prostanoids (epoprostenol, treprostinil, iloprost) ≥4 setmanes <p>Criteris exclusió</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipertensió pulmonar per malaltia artèries coronàries, malaltia cardíaca esquerra, malaltia intersticial pulmonar, MPOC, malaltia venooclusiva, malaltia tromboticoembòlica crònica, apnea son ▪ Hipertensió portopulmonar ▪ Capacitat vital pulmonar <70% o FEV₁ <65% ▪ Concentració hemoglobina <10 g/dL o hematòcrit <30% ▪ Saturació O₂ <90% refractari tractament oxigenoteràpia
Intervenció	<p>Intervenció 2,5 mg/dia 4 setmanes + 5 mg/dia 8 setmanes via oral ambrisentan</p> <p>Grup control No</p> <p>Aleatorització No</p> <p>Emmascarament No</p> <p>Criteri Reducció dosi intolerància fàrmac o ALT/AST ≥3 xULN Suspensió tractament criteri investigador o ALT/AST >5 xULN</p> <p>Període extensió</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12-24 setmanes pacients van poder seguir tractament ▪ Post 24 setmanes investigadors van poder ajustar dosi 2,5 - 5 - 10 mg/dia segons clínica
Període de seguiment	12 setmanes + període extensió
Mesura de resultats	<p>Principal Incidència de casos ALT/AST >3 xULN relacionat ambrisentan i causant suspensió 12 setmanes tractament</p> <p>Secundari Incidència de casos ALT/AST >5 xULN relacionat ambrisentan i causant suspensió tractament, >3 xULN relacionat ambrisentan i causant reducció dosi. Canvi basal en TM6M, índex dispnea Borg, classe funcional OMS, qualitat de vida SF-36. Mesures laboratori, EA, signes vitals, ECG</p> <p>Temps avaluació variables resultat basal, 4, 8 i 12 setmanes</p>
Grandària mostral	n=36
Flux de participants	<p>Nombre de participants cribratge n=42</p> <p>Nombre de participants inclosos n=36</p> <p>Nombre de participants amb compliment tractament 12 setmanes n=34</p>

Característiques participants

- 86,1% dones; 77,8% blancs; edat mitjana 57 anys DE 13,4
- 63,9% HAPI; 2,8% HAP familiar; 33,3% HAP associada (25,0% malalties teixit connectiu; 5,6% malalties cardíaques congènites; 2,8% ús anorexígens)
- 36,1% classe funcional II; 63,9% classe funcional III
- 69,4% tractament concomitant (sildenafil i/o prostanoids)
- n=31 suspensió bosentan, n=2 suspensió sitaxentan, n=3 suspensió bosentan i sitaxentan
- Majoria pacients van presentar >5 xULN i 10 pacients >8 xULN
- Duració mitjana tractament bosentan 13,9 setmanes i sitaxentan 28,7 setmanes

Seguretat hepàtica

- Cap pacient (n=36) va presentar ALT/AST >3 xULN causant suspensió 12 setmanes tractament
- 1 pacient (2,8% IC95% 0,1 a 14,5) va presentar elevació transitòria ALT (3,2 xULN) 12 setmanes; relacionat ambrisentan; resolució amb reducció dosi a 2,5 mg; posteriorment se li van administrar dosis de 5 i 10 mg durant 8 mesos de tractament addicional sense augment ALT/AST
- Cap pacient va presentar ALT/AST >5 xULN durant 12 setmanes tractament
- Post 12 setmanes 34 pacients van rebre ambrisentan; exposició mitjana 102 setmanes i màxima exposició 119 setmanes; >½ pacients augment dosi a 10 mg; cap pacient va presentar ALT/AST >3 xULN

Resultats**Eficàcia**

- Millora TM6M [8 setmanes; +22 m; IC95% 6 a 38; p=0,010] [12 setmanes; +23 m; IC95% 6 a 40; p=0,009]
- Disminució índex dispnea Borg [8 setmanes; -0,8; IC95% -1,4 a -0,3; p=0,003] [12 setmanes; -0,5; IC95% -1,0 a 0,0; p=0,046]
- Disminució percentatge classe funcional III OMS i augment classe funcional I [12 setmanes; 43% millora; 51% no canvi, 6% empitjorament]
- Millora SF-36 vs. basal (p<0,05) en 6 de les 8 dimensions (funcionament físic, rol físic, salut general, escala de dolor corporal, vitalitat, salut mental) i en l'escala global de salut física

Efectes adversos

- **EA més freqüents 12 setmanes** edema (n=9), cefalea (n=8), rubor (n=4), dispèpsia (n=3), dispnea (n=3), nàusees (n=3), palpitations (n=3)
- EA lleus o moderats
- 28 pacients (77,8%) van rebre diürètics durant estudi (25 basalment, 3 inici post 1a dosi ambrisentan)
- **EA greus** 2 pacients (5,6%) palpitations que van causar la suspensió tractament; anèmia i augment potassi que es va resoldre ajustant la dosi ambrisentan
- 1 pacient que rebia tractament concomitant amb epoprostenol va suspendre tractament per dolor a extremitat
- No canvis rellevants bioquímica, hematologia, signes vitals, ECG, paràmetres coagulació; excepte disminució concentració mitjana hemoglobina -1,2 g/dL i hematòcrit -4%

ALT: alaninaaminotransferasa; ARE: antagonista dels receptors de l'endotelina; AST: aspartataminotransferasa; DE: desviació estàndard; EA: efectes adversos; ECG: electrocardiograma; FEV₁: volum màxim espirat en el primer segon d'una espiració forçada; HAP: hipertensió arterial pulmonar; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; IC: interval de confiança; MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica; OMS: Organització Mundial de la Salut; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; VIH: virus immunodeficiència humana; xULN: límit superior de la normalitat

ANNEX 5. ESCALA SIGN ESTUDIS INCLOSOS

Galie 2008⁴⁵

Secció 1. VALIDESA INTERNA

Críteris d'avaluació	En quina mesura es compleix aquest criteri?
Indicar, en cada un dels críteris de validesa interna, l'opció més apropiada (A,B,C,D) i els comentaris	A: Es compleix adequadament B: Es compleix parcialment C: No es compleix adequadament D: No ho sé Comentaris
1.1 Es dirigeix l'article a una pregunta clarament formulada? Valorar la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció-Comparació i Resultats (<i>outcomes</i>)	A
1.2 Va ser aleatòria l'assignació dels participants a cada grup?	A
1.3 Es van utilitzar mètodes d'emascarament adequats en l'aleatorització? Valorar si hi ha ocultació de la seqüència d'aleatorització	B No s'especifica la metodologia d'aleatorització
1.4 Es va mantenir l'emascarament dels pacients i investigadors en relació amb el tractament rebut? Valorar si l'estudi és sense cegament, amb cegament únic, doble, triple o un estudi sense cegament amb avaluació cega de resultats	B No s'especifica la metodologia d'emascarament
1.5 Els grups de comparació eren similars a l'inici de l'estudi?	A
1.6 Excepte en el tractament, els grups van ser tractats de la mateixa manera?	D No es descriu la metodologia de seguiment
1.7 Els resultats rellevants es van mesurar de manera estandarditzada, vàlida i reproducible?	A
1.8 El seguiment de pacients va ser complet? Quin percentatge de pacients que inicien l'estudi són inclosos a l'anàlisi?	D No es descriuen els resultats de compliment de seguiment ARIES-1: 183/202 (90,6%) ARIES-2: 170/192 (88,5%) ARIES-E: 280/361 (77,6%)
1.9 Es van analitzar tots els participants en el grup a què van ser originalment assignats? (anàlisi per intenció de tractar)	A
1.10 Si l'estudi és multicèntric: Els resultats són homogenis entre els centres on es realitza l'estudi?	D No es descriuen els resultats estratificats per centres

Secció 2. AVALUACIÓ GENERAL DE L'ESTUDI

2.1 Capacitat de l'estudi per minimitzar biaixos Escala: ++, +, 0 -	++
2.2 En cas de + o de -, Com podria afectar el biaix als resultats de l'estudi?	
2.3 Des del punt de vista clínic, la teva valoració de la metodologia utilitzada i el poder estadístic de l'estudi Estàs segur que l'efecte aconseguit és degut a la intervenció avaluada?	SÍ

Secció 3 DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI

(aquesta informació serà utilitzada per completar la taula d'evidència)

3.1 Quants pacients participen en l'estudi des del principi d'aquest?	ARIES-1 n=202 ARIES-2 n=192 ARIES-E n=361
---	---

3.2	Quines són les característiques dels pacients que s'estudiaran? Indicar característiques rellevants, com edat, sexe, comorbiditat, gravetat i àmbit en què es realitza l'estudi	Característiques basals Sexe, edat, raça, pes, classe funcional OMS, diagnòstic etiològic, TM6M, PAPm, índex cardíac, RVP, pressió atrial dreta, pèptid natiurètic B, escala física funcional SF-36
3.3	Quines intervencions s'avaluen en aquest estudi?	2,5 - 5 - 10 mg ambrisentan - placebo
3.4	Quines comparacions es realitzen?	ARIES-1: 5 - 10 mg ambrisentan vs. placebo ARIES-2: 2,5 - 5 mg ambrisentan vs. placebo ARIES-E: 2,5 - 5 - 10 mg ambrisentan vs. placebo
3.5	Quina és la duració de l'estudi? Indicar si el període de seguiment és inferior a l'inicialment planificat	ARIES-1 12 setmanes ARIES-2 12 setmanes ARIES-E 48 setmanes
3.6	Quines són les variables de resultat?	TM6M
3.7	Quina és la magnitud de l'efecte? ▪ Indicar en quins termes s'expressen els resultats (RR, OR, NNT, NNH, etc.) ▪ Magnitud de l'efecte: significació estadística, intervals de confiança, importància clínica	Canvi de magnitud p, IC95% i DE
3.8	Com es finança l'estudi?	Empresa farmacèutica Gilead Sciences Inc
3.9	L'estudi és útil per respondre a la teva pregunta? Resumir la conclusió principal de l'estudi i indicar de quina manera respon a la teva pregunta	SI Conclusions: Ambrisentan millora capacitat exercici en pacients amb HAP. També s'observa millora en mesures resultat secundàries, tot i que la significació estadística és més variable. Ambrisentan és ben tolerat i té un baix risc d'alteració aminotransferases

DE: desviació estàndard; HAP: hipertensió arterial pulmonar; IC: interval de confiança; OMS: Organització Mundial de la Salut; PAPm: pressió arterial pulmonar mitjana; RVP: resistència vascular pulmonar; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; vs.: versus

Secció 1. VALIDESA INTERNA

Críteris d'avaluació	En quina mesura es compleix aquest criteri?
Indicar, en cada un dels críteris de validesa interna, l'opció més apropiada (A,B,C,D) i els comentaris	A: Es compleix adequadament B: Es compleix parcialment C: No es compleix adequadament D: No ho sé Comentaris
1.1 Es dirigeix l'article a una pregunta clarament formulada? Valorar la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció-Comparació i Resultats (<i>outcomes</i>)	A
1.2 Va ser aleatòria l'assignació dels participants a cada grup?	B No s'especifica la metodologia d'aleatorització
1.3 Es van utilitzar mètodes d'emascarament adequats en l'aleatorització? Valorar si hi ha ocultació de la seqüència d'aleatorització	B No s'especifica la metodologia d'aleatorització
1.4 Es va mantenir l'emascarament dels pacients i investigadors en relació amb el tractament rebut? Valorar si l'estudi és sense cegament, amb cegament únic, doble, triple o un estudi sense cegament amb avaluació cega de resultats	AMB-220 B No s'especifica la metodologia d'emascarament AMB-220-E C
1.5 Els grups de comparació eren similars a l'inici de l'estudi?	B Sí, excepte en el TM6M
1.6 Excepte en el tractament, els grups van ser tractats de la mateixa manera?	D No es descriu la metodologia de seguiment
1.7 Els resultats rellevants es van mesurar de manera estandarditzada, vàlida i reproduïble?	A
1.8 El seguiment de pacients va ser complet? Quin percentatge de pacients que inicien l'estudi són inclosos a l'anàlisi?	D No es descriuen els resultats de compliment de seguiment AMB-220: 58/63 (91,1%) AMB-220-E: 52/56 (92,9%)
1.9 Es van analitzar tots els participants en el grup a què van ser originalment assignats? (anàlisi per intenció de tractar)	AMB-220 A AMB-220-E D
1.10 Si l'estudi és multicèntric: Els resultats són homogenis entre els centres on es realitza l'estudi?	D No es descriuen els resultats estratificats per centres

Secció 2. AVALUACIÓ GENERAL DE L'ESTUDI

2.1 Capacitat de l'estudi per minimitzar biaixos	-
2.2 Escala: ++, +, 0 - En cas de + o de -, Com podria afectar el biaix als resultats de l'estudi?	Resultats eficàcia Validesa externa resultats
2.3 Des del punt de vista clínic, la teva valoració de la metodologia utilitzada i el poder estadístic de l'estudi Estàs segur que l'efecte aconseguit és degut a la intervenció avaluada?	NO en relació resultats eficàcia SÍ en relació resultats seguretat

Secció 3 DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI**(aquesta informació serà utilitzada per completar la taula d'evidència)**

3.1 Quants pacients participen en l'estudi des del principi d'aquest?	64 pacients aleatoritzats
3.2 Quines són les característiques dels pacients que s'estudiaran? Indicar característiques rellevants, com edat, sexe, comorbiditat, gravetat i àmbit en què es realitza l'estudi	Característiques basals Sexe, edat, raça, pes, diagnòstic etiològic, classe funcional OMS, TM6M

Galie 2005⁴⁶

3.3	Quines intervencions s'avaluen en aquest estudi?	1 mg - 2,5 mg - 5 mg - 10 mg ambrisentan
3.4	Quines comparacions es realitzen?	AMB-220 basals vs. 12 setmanes AMB-220-E basals vs. 24 setmanes
3.5	Quina és la duració de l'estudi? Indicar si el període de seguiment és inferior a l'inicialment planificat	AMB-220 12 setmanes AMB-220-E 24 setmanes
3.6	Quines són les variables de resultat?	TM6M
3.7	Quina és la magnitud de l'efecte? ▪ Indicar en quins termes s'expressen els resultats (RR, OR, NNT, NNH, etc.) ▪ Magnitud de l'efecte: significació estadística, intervals de confiança, importància clínica	Canvi de magnitud p, IC95% i DE
3.8	Com es finança l'estudi?	?
	L'estudi és útil per respondre a la teva pregunta? Resumir la conclusió principal de l'estudi i indicar de quina manera respon a la teva pregunta	NO en relació resultats eficàcia SÍ en relació resultats seguretat
3.9		Conclusions: Ambrisentan sembla millorar la capacitat d'exercici, símptomes i hemodinàmica en pacients amb HAP. Sembla presentar baixa incidència i severitat d'alteracions en els enzims hepàtics

DE: desviació estàndard; HAP: hipertensió arterial pulmonar; IC: interval de confiança; OMS: Organització Mundial de la Salut; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; vs.: versus

Secció 1. VALIDESA INTERNA

Críteris d'avaluació	En quina mesura es compleix aquest criteri?
Indicar, en cada un dels críteris de validesa interna, l'opció més apropiada (A,B,C,D) i els comentaris	A: Es compleix adequadament B: Es compleix parcialment C: No es compleix adequadament D: No ho sé Comentaris
1.1 Es dirigeix l'article a una pregunta clarament formulada? Valorar la pregunta en termes de: Pacient, Intervenció-Comparació i Resultats (<i>outcomes</i>)	A
1.2 Va ser aleatòria l'assignació dels participants a cada grup?	C
1.3 Es van utilitzar mètodes d'emascarament adequats en l'aleatorització? Valorar si hi ha ocultació de la seqüència d'aleatorització	C
1.4 Es va mantenir l'emascarament dels pacients i investigadors en relació al tractament rebut? Valorar si l'estudi és sense cegament, amb cegament únic, doble, triple o un estudi sense cegament amb avaluació cega de resultats	C
1.5 Els grups de comparació eren similars a l'inici de l'estudi?	C
1.6 Excepte en el tractament, els grups van ser tractats de la mateixa manera?	C
1.7 Els resultats rellevants es van mesurar de manera estandarditzada, vàlida i reproducible?	A
1.8 El seguiment de pacients va ser complet? Quin percentatge de pacients que inicien l'estudi són inclosos a l'anàlisi?	D No es descriuen els resultats de compliment de seguiment 34/36 (94,4%)
1.9 Es van analitzar tots els participants en el grup a què van ser originalment assignats? (anàlisi per intenció de tractar)	C
1.10 Si l'estudi és multicèntric: Els resultats són homogenis entre els centres on es realitza l'estudi?	D No es descriuen els resultats estratificats per centres

Secció 2. AVALUACIÓ GENERAL DE L'ESTUDI

2.1 Capacitat de l'estudi per minimitzar biaixos Escala: ++, +, 0 -	-
2.2 En cas de + o de -, Com podria afectar el biaix als resultats de l'estudi?	Resultats eficàcia Validesa externa resultats
2.3 Des del punt de vista clínic, la teva valoració de la metodologia utilitzada i el poder estadístic de l'estudi Estàs segur que l'efecte aconseguit és degut a la intervenció avaluada?	NO en relació resultats eficàcia SÍ en relació resultats seguretat

Secció 3 DESCRIPCIÓ DE L'ESTUDI

(aquesta informació serà utilitzada per completar la taula d'evidència)

3.1 Quants pacients participen en l'estudi des del principi d'aquest?	36 pacients
3.2 Quines són les característiques dels pacients que s'estudiaran? Indicar característiques rellevants, com edat, sexe, comorbiditat, gravetat i àmbit en què es realitza l'estudi	Característiques basals Edat, sexe, raça, diagnòstic etiològic, classe funcional OMS, TM6M, índex dispnea Borg, tractament concomitant HAP
3.3 Quines intervencions s'avaluen en aquest estudi?	2,5 + 5 mg ambrisentan
3.4 Quines comparacions es realitzen?	Mesures basals vs. mesures 12 setmanes
3.5 Quina és la duració de l'estudi? Indicar si el període de seguiment és inferior a l'inicialment planificat	12setmanes + període extensió

3.6	Quines són les variables de resultat?	Incidència de casos ALT/AST >3 xULN relacionada amb ambrisentan i causant de suspensió 12 setmanes tractament
3.7	Quina és la magnitud de l'efecte? ■ Indicar en quins termes s'expressen els resultats (RR, OR, NNT, NNH, etc.) ■ Magnitud de l'efecte: significació estadística, intervals de confiança, importància clínica	Nombre de pacients
3.8	Com es finança l'estudi?	?
	L'estudi és útil per respondre a la teva pregunta? Resumir la conclusió principal de l'estudi i indicar de quina manera respon a la teva pregunta	NO en relació resultats eficàcia Sí en relació resultats seguretat
3.9		Conclusions: El tractament amb ambrisentan pot ser una opció per a pacients que han suspès tractament amb bosentan i/o sitaxentan per alteracions en les proves de funció hepàtica

ALT: alaninaaminotransferasa; AST: aspartataminotransferasa; HAP: hipertensió arterial pulmonar; OMS: Organització Mundial de la Salut; RR: risc relatiu; setm.: setmanes; TM6M: test de la marxa en 6 minuts; vs.:versus; xULN: límit superior de la normalitat

ANNEX 6. DADES PRINCIPALS DELS ASSAIGS CLÍNICS AMB BOSENTAN I SITAXENTAN

Estudi	Seguiment, disseny, mostra	Intervenció	Comparador	Tipus d'HAP	Classe funcional	Resultats
Bosentan vs. placebo						
Channick, 2001 (AC-052-351)	12 setmanes, aleatoritzat, cegament doble, paral·lel; n=32	Bosentan (oral) 125 mg/12 h* (n=21)	Placebo (n=11)	HPP (84%), Esclerodèrmia (16%)	III (100%)	
Segons metanàlisi de Chen Y-F, 2009⁵⁴						
BREATHE-1 Rubin, 2002	16 setmanes, aleatoritzat, cegament doble, paral·lel; n=213	Bosentan (oral) 125 mg/12 h* (n=74) 250 mg/12 h* (n=70)	Placebo (n=69)	HPP (70%), MTC (30%)	III (92%) IV (8%)	Temps fins a l'empitjorament: RR=0,28 (IC95% 0,13 a 0,60) ^a Millora classe funcional: RR=1,51 (IC95% 1,05 a 2,15) ^b TM6M: DMP=59m (IC95% 20 a 90) ^c PAP: DMP=-5,9 mmHg (IC95% -9,3 a -2,5) ^d PAD: DMP=-3,0 mmHg (IC95% -9,0 a 3,0) ^d RVP: DMP= -414 dym s/cm ⁵ (IC95% -596 a -232) ^d Índex cardíac: DMP=1,0 l/min/m ² (IC95% 0,7 a 1,3) ^d Mortalitat: dades insuficients Qualitat de vida: sense dades
BREATHE-5 Galiè, 2006	16 setmanes, aleatoritzat, cegament doble, paral·lel; n=54	Bosentan (oral) 125 mg/12 h* (n=37)	Placebo (n=17)	Síndrome Eisenmenger (100%)	III (100%)	Esdeveniments adversos greus: RR=0,45 (IC95% 0,23 a 0,89) ^e
STRIDE-2, Barst 2006	18 setmanes, aleatoritzat, cegament doble paral·lel; n=247	Bosentan (oral) 125 mg/12 h* (n=60); Sitaxentan (oral) 50 mg/dia (n=62), 100 mg/dia (n=61)	Placebo (n=62)	HAPI (59%), MTC (30%), ICC (11%)	II (37%) III (59%) IV (4%)	
EARLY, Galiè 2008	24 setmanes, aleatoritzat, cegament doble n=185	Bosentan (oral) 125 mg/12 h (n=93)	Placebo (n=92)	HAPI (58%) ICC (17%) MTC (17%)	II (100%)	RVP: DMP= -22,6% (IC95% -33,5 a -10,0) TM6M: DMP=19,1 m (IC95% 3,6 a 41,8)
Bosentan + epoprostenol vs. epoprostenol						
BREATHE-2 Humbert 2004	16 setmanes; <i>double-blind, parallel</i> ; n=33	Bosentan (oral) 125 mg/12 h* + epoprostenol (i.v.) a 2 ng/kg/min i augmentat a 12-16 ng/kg/min entre setmana 14 i 16 (n=22)	Placebo + epoprostenol (i.v.) 2 ng/kg/min i augmentat a 12-16 ng/kg/min entre setmana 14 i 16 (n=11)	HPP (82%), MTC (18%)	III (76%), IV (24%)	Classe funcional: RR=1,30 (IC95% 0,62 a -2,71) TM6M: DMP=+6 m (IC95% 20 a 90) a favor del tractament epoprostenol monoteràpia Hemodinàmia: no diferències Qualitat de vida: sense dades

Estudi	Seguiment, disseny, mostra	Intervenció	Comparador	Tipus d'HAP	Classe funcional	Resultats
Sitaxetan vs. placebo						
STRIDE-1 Barst 2004	12 setmanes cegament doble paral·lel; n=178	Sitaxentan (oral) 100 mg/dia (n=55), 300 mg/dia (n=63)	Placebo (n=60)	IPAH (53%), CTD (24%), desviació S-P congènita (24%)	II (33%), III (66%), IV (1%)	Temps fins a l'empitjorament: RR=0,33 (IC95% 0,12 a 0,87) ^f Millora classe funcional: RR=1,74 (IC95% 1,12 a 2,70) ^f TM6M: DMP=+32 m (IC95% 18 a 47) ^f
STRIDE-2 Barst 2006	18 setmanes, aleatoritzat, cegament doble (obert per bosentan), paral·lel; n=247	Bosentan (oral) 125 mg/12 (n=60); sitaxentan (oral) 50 m/dia (n=62) 100 mg/dia (n=61)	Placebo (n=62)	HAPI (59%), MTC (30%), ICC (11%)	II (37%), III (59%), IV (4%)	PAP: DMP=-3,0 mmHg (IC95% -5,9 a -0,1) ^f PAD: DMP=-1,5 mmHg (IC95% -2,8 a 0,3) RVP: DMP=-270 dym s/cm ⁵ (IC95% -402 a -138) ^f Índex cardíac: DMP=0,3 l/min/m ² (IC95% 0,1 a 0,5) Esdeveniments adversos greus: RR=0,65 (IC95% 0,27 a 1,12) ^f
STRIDE-4 Barst, 200	18 setmanes, aleatoritzat, cegament doble, paral·lel; n=98	Sitaxentan (oral) 50 mg/dia (n=32), 100 m/dia (n=32)	Placebo (n=34)	HAPI (68%), CTD (15%), ICC (16%)	II (61%), III (38%), IV (1%)	

DMP: diferència de mitjanes ponderada; HAPI: hipertensió arterial pulmonar idiopàtica; HPP: hipertensió pulmonar primària; IC95%: interval de confiança; ICC: insuficiència cardíaca congènita; i.v.: intravenós; MTC: malaltia del teixit connectiu; PAD: pressió atrial dreta; PAP: pressió arterial pulmonar; RR: risc relatiu; RVP: resistència vascular pulmonar.

* 62,5 mg/12 h durant les primeres 4 setmanes

^a Només inclou dades de Channick 2001 i BREATH-12002 (qualsevol categoria d'HAP i qualsevol classe funcional. Anàlisis en classe funcional III no significatives)

^b Inclou dades de pacients amb qualsevol categoria d'HAP i qualsevol classe funcional dels 4 estudis. Quan només s'incorporen pacients amb classe funcional III RR=2,08 (IC95% 0,97-4,4)

^c Inclou dades de pacients amb qualsevol categoria d'HAP i classe funcional III dels 4 estudis

^d Inclou pacients amb qualsevol categoria d'HAP i classe funcional III

^e Inclou dades de pacients amb qualsevol categoria d'HAP i qualsevol classe funcional dels 4 estudis

^f Inclou dades de pacients amb qualsevol categoria d'HAP i qualsevol classe funcional dels 4 estudis

ABREVIACIONS

ARE:	antagonista dels receptors de l'endotelina
EMA:	European Medicines Agency
HAP:	hipertensió arterial pulmonar
IC:	interval de confiança
IVA:	impost sobre el valor afegit
NYHA:	New York Heart Association
OMS:	Organització Mundial de la Salut
SIGN:	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TM6M:	test de la marxa en 6 minuts
VIH:	virus de la immunodeficiència humana
xUL:N	límit superior de la normalitat

BIBLIOGRAFIA

1. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(5):523-66.
2. Galiè N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
4. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):13S-24S.
5. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425-36.
6. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):40S-7S.
7. D'Alonzo G, Barst R, Ayres S, Bergofsky E, Brundage B, Detre K, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9.
8. Barst RJ. A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vasc Health Risk Manag*. 2007;3(1):11-22.
9. Volibris [Assessment report]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [consultat juny 2009]. Disponible a: www.emea.europa.eu
10. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(2):170-84.
11. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007;131(6):1917-28.
12. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, 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). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537.
13. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary

- hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358(9288):1119-23.
14. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):896-903.
 15. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galiè N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24(3):353-9.
 16. Galiè N, Rubin L, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9630):2093-100.
 17. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114(1):48-54.
 18. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25(2):244-9.
 19. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2049-56.
 20. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(4):441-7.
 21. Barst RJ. Sitaxsentan: a selective endothelin-A receptor antagonist, for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(1):95-109.
 22. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, Frost A, Girgis RE, Highland KB, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest*. 2008;134(4):775-82.
 23. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. 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;117(23):3010-9.
 24. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46:529-35.
 25. McGoon MD, Frost AE, Oudiz RJ, Badesch DB, Galiè N, Olschewski H, 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.
 26. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani M, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.

27. Oudiz RJ, Badesch DB, Rubin LJ, the ARIES study group. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of Ambrisentan in pulmonary arterial hypertension [abstract 2307]. A: 2007 American Thoracic Society Annual Meeting. San Francisco, CA (US); May 2007.
28. Ambrisentan shows long-term efficacy in treatment of pulmonary hypertension: presented at CHEST. A: Doctor's Guide [lloc web]; 29/10/2008 [consultat juny 2009]. Disponible a: www.docguide.com
29. Keogh A. Ambrisentan therapy for idiopathic pulmonary arterial hypertension: 2 year follow-up [abstract 686]. J Heart Lung Transplant. 2009;28(2S):S303.
30. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, et al. Clinical and cost-effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2009;13(49):1-320.
31. Walker G, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in combination with ambrisentan in healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol. 2009;67(5):527-34.
32. Spence R, Mandagere A, Dufton C, Venitz J. Pharmacokinetics and safety of ambrisentan in combination with sildenafil in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2008;48(12):1451-9.
33. Spence R, Mandagere A, Dufton C, Boinpally R. The effects of Ambrisentan on the pharmacokinetics of the oral contraceptive components ethinyl estradiol and Norethindrone [thematic poster]. A: 2009 American Thoracic Society Annual Meeting. San Diego, CA (US); May 2009. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:A3347.
34. Spence R, Harrison B, Mandagere A, Dufton C, Colorado G. No clinically relevant pharmacokinetic interactions between ambrisentan and tadalafil [abstract AP2206]. A: American College of Chest Physicians 74th Annual Scientific Assembly. Chest. 2008;134:161002.
35. Safety and efficacy study of ambrisentan in subjects with pulmonary hypertension [INCT00380068]. A: ClinicalTrials.gov. US National Institutes of Health; [consultat juny 2009]. Disponible a: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00380068?term=ambrisentan&rank=14>
36. A randomized, multicenter study of ambrisentan and sildenafil combination therapy in subjects with pulmonary arterial hypertension who have demonstrated a sub-optimal response to sildenafil (ATHENA-1) [NCT00617305]. A: ClinicalTrials.gov. US National Institutes of Health; [consultat juny 2009]. Disponible a: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00617305?term=ambrisentan&rank=6>
37. An observational study for ambrisentan [INCT00679224]. A: ClinicalTrials.gov. US National Institutes of Health; [consultat juny 2009]. Disponible a: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00679224?term=ambrisentan&rank=16>
38. Volibris [ficha técnica-resumen de las características del producto]. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2008 [consultat juny 2009]. Disponible a: www.emea.europa.eu



World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu