



**RECOMMANDATION FINALE du CCCEM  
et  
MOTIFS de la RECOMMANDATION**

**AMBRISENTAN  
(Volibris<sup>MC</sup> – GlaxoSmithKline Inc.)**

Ce document a été initialement émis le 17 décembre 2008. Il a été révisé le 4 février 2009.

Il y a eu des modifications au niveau des lieux des essais cliniques mentionnés à la page 2 dans les deuxième et troisième paragraphes de la « Synthèse des constatations du Comité ».

Des précisions ont été apportées à l'écart de distance franchie à l'épreuve de marche de six minutes au premier paragraphe des « Motifs de la recommandation » et au deuxième paragraphe de la « Synthèse des constatations du Comité ».

**Description :**

L'ambrisentan est un antagoniste des récepteurs de type A de l'endothéline (ET<sub>A</sub>) indiqué dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HAP) idiopathique (primitive) et de l'HAP découlant d'une maladie du tissu conjonctif chez le patient dont les symptômes correspondent à la classe fonctionnelle II ou III de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui n'a pas répondu au traitement classique.

**Présentation :**

Le médicament est disponible en comprimés de 5 mg et de 10 mg. La posologie recommandée est d'abord de 5 mg en une prise quotidienne; la dose peut être augmentée à 10 mg une fois par jour.

**Recommandation :**

Le Comité consultatif canadien d'expertise sur les médicaments (CCCEM) recommande que l'ambrisentan, à la dose maximale de 10 mg par jour, soit inscrit sur la liste des médicaments assurés dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire de la classe fonctionnelle III de l'OMS ou plus grave, qu'elle soit idiopathique ou associée à une maladie du tissu conjonctif, confirmée par cathétérisme cardiaque droit.

L'ambrisentan ne devrait être couvert qu'en cas d'échec du sildénafil ou de contre-indications à ce dernier.

Le Comité recommande de ne pas couvrir l'ambrisentan administré en concomitance avec un autre antagoniste ETA, l'époprosténol, le tréprosténol ou le sildénafil.

## **Motifs de la recommandation :**

1. L'un des deux essais cliniques comparatifs et randomisés (ECR) de l'étude méthodique fait ressortir que l'emploi de l'ambrisentan se traduit par des différences statistiquement significatives sous l'angle de paramètres cliniques pertinents, dont le ralentissement de la détérioration clinique, la diminution des hospitalisations et l'amélioration de la qualité de vie, par rapport au placebo. L'écart de distance franchie à l'épreuve de marche de six minutes entre lui et le placebo est également statistiquement significatif (jusqu'à 50 et 60 mètres aux doses de 10 mg et de 5 mg respectivement).
2. Aucun essai clinique comparatif et randomisé ne compare l'ambrisentan à d'autres médicaments, ni n'évalue l'effet de l'ambrisentan en polythérapie.
3. À la dose de 5 mg ou de 10 mg par jour, le coût quotidien de l'ambrisentan est de 120 \$, légèrement inférieur à celui d'autres médicaments oraux assurés, tel le bosentan (130 \$ par jour). En revanche, il est beaucoup plus coûteux que le sildénafil (32 \$ par jour), dont l'effet d'amélioration de la capacité d'exercice et de la qualité de vie par comparaison avec le placebo a été établi.

## **Synthèse des constatations du Comité :**

Le Comité a examiné une étude méthodique de deux essais cliniques contrôlés par placebo, randomisés et à double insu, évaluant l'effet de l'ambrisentan dans l'HAP de classe II ou III (N=394). Les deux sont d'une durée de 12 semaines. L'un d'eux s'est déroulé en Europe et en Amérique du Sud, alors que l'autre a été mené en Amérique du Nord. L'essai nord-américain a été jugé d'une meilleure validité externe dans le contexte canadien que l'autre, du fait que les participants de cet essai auraient été traités selon des modalités semblables au traitement canadien de l'HAP, par rapport à l'essai européen et sud-américain.

Comparativement au placebo, l'ambrisentan améliore dans une proportion statistiquement significative la distance franchie à l'épreuve de marche de six minutes tant à la dose de 5 mg qu'à la dose de 10 mg (jusqu'à 50 et 60 mètres aux doses de 10 mg et de 5 mg respectivement). L'essai clinique nord-américain ne détecte pas de différences statistiquement significatives entre l'ambrisentan à la dose de 5 mg et le placebo quant au domaine de l'état physique fonctionnel du questionnaire Short Form-36 (SF36), quant à l'indice de dyspnée Borg (BDI) ou quant à la détérioration clinique, tandis que l'essai clinique européen et sud-américain en constate dans le groupe de l'ambrisentan à la dose de 5 mg par jour. Des points de vue de l'incidence des décès, des effets indésirables graves ou de la transplantation pulmonaire, il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre l'ambrisentan et le placebo. Le taux d'hospitalisation sous l'effet de l'ambrisentan est inférieur à celui du groupe sous placebo dans l'étude européenne et sud-américaine mais pas dans l'autre.

Malgré l'exclusion des malades intolérants à un autre antagoniste ETA ou ayant des antécédents d'élévation des enzymes hépatiques dans les essais cliniques randomisés à brève échéance, un patient traité par l'ambrisentan est décédé pour cause d'hépatopathie à la phase de prolongation ouverte d'un essai. Dans ces études, l'exclusion de ces malades a compromis la possibilité de déterminer précisément l'effet de l'ambrisentan sur la fonction hépatique. Dans l'essai mené en Amérique du Nord, l'œdème périphérique est plus fréquent chez les personnes prenant de l'ambrisentan que chez les personnes prenant le placebo.

L'analyse de minimisation des coûts du fabricant compare des médicaments sous l'angle du coût total du traitement (médicament, administration et surveillance) durant un an. Le fabricant indique que le coût total annuel du traitement par l'ambrisentan (50 950 \$) est beaucoup plus élevé que celui du sildénafil (16 596 \$) mais inférieur à celui du bosentan (56 546 \$) et à celui du tréprostinil (87 275 \$).

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

### **À souligner :**

1. Le Comité a tenu compte des données publiées et des données inédites sur le sujet avant de formuler sa recommandation.
2. Le Comité observe que les médicaments indiqués dans le traitement de l'HAP augmentent en nombre sans que des données probantes concluantes démontrent leur effet de modification du cours de la maladie; dans ce contexte, il suggère aux régimes d'assurance médicaments d'envisager une étude de cette classe de médicaments pour établir l'efficacité clinique, les effets néfastes, le coût et la place de chacun.

### **Contexte :**

Le CCCEM formule des recommandations à propos du contenu de la liste des médicaments assurés à l'intention des régimes d'assurance médicaments publics. Ces recommandations sont fondées sur l'étude des données probantes quant à l'efficacité clinique et à l'innocuité du médicament concerné, et sur l'évaluation de sa rentabilité par rapport aux autres options thérapeutiques disponibles. Ainsi, devant un nouveau médicament plus coûteux que les autres traitements, le Comité évalue s'il présente des avantages qui justifient son prix supérieur. Quand il recommande de ne pas inscrire le médicament sur la liste, c'est qu'il est préoccupé par le fait que les désavantages semblent l'emporter sur les avantages ou qu'il n'est pas certain que le médicament représente un ajout utile pour les régimes d'assurance médicaments publics.

La recommandation finale du CCCEM, et ses motifs, ne vient pas se substituer au médecin qui soigne le patient, ni à un avis professionnel en bonne et due forme. L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, les conclusions et les points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial du pays, ou du fabricant du médicament.

---

## **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCCEM – le 19 novembre 2008

Avis de recommandation finale du CCCEM – le 17 décembre 2008; révisé le 4 février 2009

© ACMTS, 2009

page 3 sur 3