



## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

### DCI – AMBRISENTAM

Medicamento	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
Embalagem de 30 comprimidos doseados a 5 mg	*	*	Glaxo Group Ltd.
<b>VOLIBRIS</b>			
Embalagem de 30 comprimidos doseados a 10 mg	*	*	

\* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

**Data de autorização de utilização** – 19-02-2009

**Duração da autorização de utilização** – 2 anos

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea b) do Artigo 118º do D.L. 176/2006, de 30 de Agosto

**Indicações terapêuticas constantes do RCM** – Volibris é indicado no tratamento de doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) em estados funcionais de classe II e III da OMS, para melhorar a capacidade de exercício (ver secção 5.1). Foi demonstrada eficácia em HAP idiopática (HAPI) e em HAP associada à doença do tecido conjuntivo.

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida** - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

### 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Embora pertencendo a um subgrupo farmacoterapêutico em que estão disponíveis alternativas terapêuticas, e não obstante os ensaios clínicos não serem directamente comparativos, reconhece-se valor terapêutico acrescentado (VTA) ao ambrisentam comparativamente aos outros fármacos comercializados, pela eficácia, que será marginalmente superior, e pela segurança, cujo perfil é mais favorável. VTA particularmente importante numa situação mortal a curto-médio prazo como é a hipertensão pulmonar. Os doentes medicados com esta DCI apresentam as maiores sobrevidas, sem agravamento clínico aos dois anos, descritas para a patologia

em classe III (50% sobrevivência em classe III e 84% sobrevivência classes II + III).

### 2. CARACTERIZAÇÃO FARMACOLÓGICA<sup>1</sup>

O ambrisentam é um antagonista do receptor da endotelina (ARE) selectivo para o receptor da endotelina A (ETA), substância com um papel significativo na fisiopatologia da HAP.

O ambrisentam bloqueia o receptor da endotelina do sub-tipo ETA, localizado predominantemente nas células do músculo vascular liso e nos miócitos cardíacos. Este facto previne a activação mediada pela endotelina de sistemas mensageiros secundários que resultam em vasoconstrição e proliferação das células do músculo liso.

É previsível que a selectividade do ambrisentam para o receptor ETA sobre o ETB mantenha a produção dos vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina mediada pelo receptor ETB.

O ambrisentam é rapidamente absorvido em humanos. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) ocorreram habitualmente cerca de 1,5h após administração, tanto em jejum como com alimentos. A  $C_{max}$  e a área sob a curva da concentração plasmática x tempo (AUC) aumentou proporcionalmente à dose ao longo do intervalo de dose terapêutica. O estado estacionário é geralmente atingido após 4 dias de dose repetida.

O ambrisentam pode ser administrado com ou sem alimentos e liga-se em grande medida às proteínas plasmáticas, principalmente à albumina e, em menor extensão, à alfa1 glicoproteína ácida. A distribuição para os glóbulos vermelhos é baixa, com uma razão média sangue: plasma de 0,57 e 0,61 em machos e fêmeas, respectivamente.

O ambrisentam é glucuronizado através de várias isoenzimas UGT (UGT1A9S, UGT2B7S e UGT1A3S) para formar ambrisentam glucuronídeo (13%). Sofre também metabolismo oxidativo principalmente pelo CYP3A4 e em menor extensão pelo CYP3A5 e CYP2C19 para formar o 4-hidroxiometil ambrisentam o qual é posteriormente glucoronizado a 4-hidroxiometil ambrisentam glucuronídeo. Não é provável que o 4-hidroxiometil ambrisentam contribua para a actividade farmacológica do ambrisentam.

Nas concentrações terapêuticas, o ambrisentam parece não inibir as enzimas UGT1A1, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7 ou as enzimas

1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4. Também não inibe o NTCP, OATP, a BSEP; não induz a MRP2, P-gp ou BSEP.

Os efeitos do estado estacionário de ambrisentam (10 mg uma vez ao dia) na farmacocinética e farmacodinâmica de uma dose única de varfarina (25 mg), foram investigados em 20 voluntários saudáveis. Não houve qualquer efeito clinicamente relevante de qualquer das substâncias sobre a farmacocinética ou farmacodinâmica da outra.

Os efeitos da administração de sildenafil (20 mg três vezes dia), durante 7 dias, na farmacocinética de uma dose única de ambrisentam, e os efeitos de uma administração, durante 7 dias, de ambrisentam (10 mg uma vez dia,) na farmacocinética de uma dose única de sildenafil, foram investigados em 19 voluntários saudáveis. Não se registaram alterações clinicamente relevantes nos parâmetros farmacocinéticos do sildenafil, N-desmetil-sildenafil e ambrisentam. Volibris pode ser co-administrado com cetoconazole. Não se justifica qualquer ajuste na dose de digoxina.

O ambrisentam e os seus metabolitos são eliminados principalmente na bÍlis após metabolização hepática e/ou extra-hepática. Aproximadamente 22% da dose administrada é recuperada na urina após administração oral, sendo que 3,3% é ambrisentam na forma inalterada. O tempo de semi-vida de eliminação plasmática nos humanos varia de 13,6 a 16,5h.

Para informação adicional, poderá ser consultado o RCM disponível em:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/volibris/H-839-PI-pt.pdf>

### 3. VALOR TERAPÊUTICO ACRESCENTADO<sup>1</sup>

<sup>15</sup>

Trata-se de um novo medicamento para a hipertensão pulmonar (HAP) da família dos ETRA (antagonista dos receptores da endotelina A). Os ETRA apresentam um perfil de segurança superior ao sildenafil e às prostaglandinas, e uma eficácia, na fase da doença a que se destinam, ligeiramente superior. Por essa razão são neste momento considerados de primeira linha no tratamento da hipertensão pulmonar primária e associada às conectivopatias. O fármaco em apreço tem uma eficácia ligeiramente superior ao comparador (comparação indirecta), e apresenta um perfil de segurança actual com menos limitações.

De facto, em termos de eficácia, o benefício tanto em doentes classe II como classe III foi clinicamente significativo. Em média a marcha em 6 minutos foi de +51,4 m para os 10 mg e +30,6 para os 5 mg. Comparativamente (embora as populações dos estudos não fossem totalmente sobreponíveis – classe III para o sitaxentano e classe II e III para o ambrisentam) o sitaxentano apresentava 31,4 m para 100 mg e 24,2 m para 50 mg. Se analisada exclusivamente a população em classe III, o ambrisentam apresenta uma melhoria ainda mais significativa, com +34,1 m para os 5 mg e +56,9 m para os 10 mg.

Em termos de segurança, o ambrisentam apresenta também perfil mais favorável: muito mais que o bosentano, pois não apresenta a toxicidade hepática deste, e provavelmente

mais eficaz mesmo que o sitaxentano, pois pelo menos durante os ensaios clínicos não houve aumento da enzimologia hepática para valores considerados hepatotóxicos (3 vezes o valor de referência). Também se considera mais-valia do ambrisentam o facto de ter poucas interacções medicamentosas, em especial com os medicamentos também usados na HAP, como os cumarínicos. Infelizmente mantém o efeito anemiante de toda a classe, sendo aqui sobreponível ao bosentano e ao sitaxentano.

### 4. VANTAGEM ECONÓMICA

O custo da terapêutica com ambrisentam é inferior ao da alternativa seleccionada como comparadora, o sitaxentano.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objecto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 10 do art. 4.º e do art. 5.º, do D.L. n.º 195/2006, de 3 de Outubro.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

<sup>1</sup> Resumo das características do medicamento

<sup>2</sup> Simmoneau G *et al.*, Clinical classification of pulmonary hypertension. JACC 2004;43(12) Suppl S:5S-12S

<sup>3</sup> Pulmonary hypertension, OMS [www.who.int/gard](http://www.who.int/gard) acedido em 7 Abril de 2008

<sup>4</sup> Overview - pulmonary arterial hypertension: epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil, 2007

<http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=byID&o=11708> acedido em 7 de Abril de 2008

<sup>5</sup> Galiè N *et al.*, Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2004; 25: 2243–2278

<sup>6</sup> [www.orpha.net](http://www.orpha.net) acedido em 7 de Abril de 2008



<sup>7</sup> Pulmonary Arterial hypertension  
<http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-PulmArterHypert.pdf>

acedido em 7 de Abril de 2008

<sup>8</sup> Relatórios da Orphanet-Prevalência das doenças raras:  
Um estudo bibliográfico. Fevereiro de 2008

[http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/doc/PT/Prevalencia\\_das\\_Doenças\\_Raras.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/doc/PT/Prevalencia_das_Doenças_Raras.pdf) acedido em 7 de Abril de 2008

<sup>9</sup> Puri A *et al.*, Pulmonary arterial hypertension: current therapeutic strategies. *Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine* 2007; 4 (6):319-329

<sup>10</sup> Barberà JA *et al.*, Standards of care in pulmonary hypertension- consensus statement of the spanish society of pulmonology and thoracic surgery and the spanish society of cardiology. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(2):87-99

<sup>11</sup> Humbert M *et al.*, Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425–1436.

<sup>12</sup> Barst RJ, A review of pulmonary arterial hypertension: role of ambrisentan. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3 (1): 11-22

<sup>13</sup> RCM Tracleer

<sup>14</sup> RCM Thelin

<sup>15</sup> DrugDex Drug Evaluations, Micromedex edição online, 2008