

GSK – Volibris – tisková zpráva

25. dubna 2008, Londýn, Velká Británie

**PŘÍPRAVEK VOLIBRIS® (AMBRISENTAN) SPOLEČNOSTI
GLAXOSMITHKLINE BYL EVROPSKOU KOMISÍ ZAREGISTROVÁN PRO
LÉČBU PLICNÍ ARTERIÁLNÍ HYPERTENZE FUNKČNÍ TŘÍDY II A III**

Společnost GlaxoSmithKline (GSK) dnes oznámila, že Evropská komise vydala registrační rozhodnutí pro přípravek Volibris® (ambrisentan) pro léčbu plicní arteriální hypertenze (PAH) u pacientů s funkční třídou II a III podle klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO), ke zlepšení kapacity při tělesné zátěži.¹ Účinnost byla prokázána u idiopatické PAH (IPAH) a PAH při systémových kolagenózách.¹

Ambrisentan je první nesulfonamidový antagonist endotelinových receptorů (ERA) a první lék na léčbu PAH registrovaný pro pacienty s funkční třídou II dle WHO v Evropě.

„Ambrisentan přináší pokrok v léčbě pacientů s PAH“, uvádí profesor Nazzareno Galiè, profesor kardiologie a přednosta Centra pro plicní hypertenzi na Boloňské univerzitě. „Tento lék prokázal účinnost a bezpečnost v obou funkčních třídách II a III. Nové léky jako tento jsou důležité pro postupné zlepšování kvality života pacientů.“

Sloučená analýza dvou pilotních klinických studií fáze III (ARIES-1 a ARIES-2) prokázala, že léčba ambrisentanem vede k významnému zlepšení tolerance zátěže (6 minutový test chůze – 6MWD) a má příznivý vliv i na další parametry, jako jsou např. doba do klinického zhoršení*, funkční třída WHO, Borgův index dyspnoe[†], zdravotní dotazník SF-36[®] a koncentrace natriuretického peptidu typu B[‡].^{2,3,4} Pacienti v těchto studiích pokračovali v léčbě ambrisentanem v dlouhodobém prodloužení studie (ARIES-E). Po jednom roce léčby bylo stále naživu 95 % pacientů léčených ambrisentanem a 84 % bylo naživu po 2 letech. Po jednom roce bylo na monoterapii ambrisentanem 93 % pacientů.⁵

Profil ambrisentanu ukazuje, že má malý předpoklad ovlivnit metabolismus jiných léků. Nemá významné lékové interakce se sildenafilem nebo warfarinem.^{6,7} Také má nízký výskyt abnormalit jaterních testů (JT). U pacientů léčených ambrisentanem se ve dvou 12 týdenních klinických studiích fáze III (ARIES-1 a ARIES-2) nevyskytly abnormální JT (> 3násobek normní hranice normy).^{2,3,4} U pacientů dlouhodobě léčených ambrisentanem (průměrná doba léčby 79,5 týdnů) byl průměrný výskyt abnormálních JT (> trojnásobek horní hranice normy) 2,3 příhod na 100 pacientoroků léčby ambrisentanem.⁸

*Klinické zhoršení PAH bylo předem definováno jako úmrtí, hospitalizace pro PAH, transplantace plic, síňová septostomie nebo odstoupení ze studie v důsledku zahájení jiného způsobu léčby PAH, nebo splnění 2 a více kritérií pro časnou záchrannou (escape) léčbu.

[†]Borgův index dyspnoe je numerická stupnice pro hodnocení pocíťované dušnosti.

[‡]Natriuretický peptid typu B je hormon primárně secernovaný v srdečních komorách, který je považován za prognostický ukazatel úmrtí u pacientů s PAH.

V klinických studiích fáze III patřily mezi nejčastější nežádoucí příhody během léčby ambrisentanem periferní edémy, nosní neprůchodnost a bolesti hlavy.⁵ Tyto nejčastější nežádoucí příhody byly závislé na dávce. Tyto nežádoucí příhody jsou běžné u léků, které mají vazodilatační účinek.

„Nízké riziko lékových interakcí ambrisentanu a nízká incidence abnormalit jaterních testů má další významný přínos pro pacienty s PAH, jejichž kvalita života je již významně narušena tímto progresivním onemocněním, které je ohrožuje na životě,“ uvádí profesor Ardeschir Ghofrani, přednosta Oddělení plicní hypertenze, Univerzitní nemocnice Giessen, Německo.

Léčba ambrisentanem je pohodlná při perorálním užívání tablet ve dvou různých dávkách 5 mg a 10 mg jednou denně. První uvedení na evropský trh se plánuje na léto roku 2008 a v současné době v jednotlivých zemích probíhá dojednávání podmínek uvedení.

Údaje o ambrisentanu

Rozhodnutí o registraci bylo vydáno poté, co Evropská komise zhodnotila údaje ze dvou pilotních 12týdenních klinických studií fáze III, které měly randomizované dvojité zaslepené placebo kontrolované uspořádání (ARIES-1 a ARIES-2) a do nichž bylo zařazeno celkem 393 pacientů. Tyto studie hodnotily účinnost a bezpečnost buď 5 mg (n = 130) nebo 10 mg (n = 67) podávaných jednou denně (vedle dávky 2,5 mg, která v Evropě není registrována).

Vzestup v parametru 6minutového testu chůze (6MWD) byl zjištěn po čtyřech týdnech léčby u každého dávkovacího režimu ambrisentanu, po 12 týdnech léčby byla zjištěna závislost na dávce. V klinické studii ARIES-1 bylo pro dávku 5 mg zjištěno průměrné zlepšení oproti vstupním hodnotám o 31 metrů (p = 0,008) po korekci na placebo. Pro dávku 10 mg bylo zjištěno průměrné zlepšení oproti výchozím hodnotám o 51 metrů (p < 0,001) po korekci na placebo.² V klinické studii ARIES-2 bylo u dávky 5 mg zjištěno průměrné zlepšení oproti výchozím hodnotám o 59 metrů (p < 0,001) po korekci na placebo.

Výskyt abnormalit JT (elevace aminotransferáz na více než trojnásobek horní hranice normy) při léčbě ambrisentanem po dobu 12 týdnů byl podobný jako ve skupině léčené placebem. U pacientů dlouhodobě léčených ambrisentanem (průměrná doba léčby 79,5 týdne) byla četnost výskytu abnormalit JT (více než trojnásobek horní hranice normy) 2,3 příhody na 100 pacientoroků léčby ambrisentanem. Nízký výskyt abnormalit transamináz (více než trojnásobek horní hranice normy) byl zjištěn v samostatné studii, která hodnotila pacienty léčené ambrisentanem, u nichž byla v důsledku abnormalit JT vysazena léčba sulfonamidovými ERA (N = 36, průměrná doba léčby 52 týdnů).⁹

VOLIBRIS je obchodní značka společnosti Gilead Sciences, Inc. (Nasdaq: GILD), použitá na základě licence skupinou společností GlaxoSmithKline. Společnost Gilead vydala licenci na ambrisentan společnosti GlaxoSmithKline pro všechny země světa s výjimkou Spojených států (USA). Ambrisentan byl registrován americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (U.S. FDA) a uveden na trh v USA společností Gilead v červnu 2007 pod obchodním názvem Letairis[®].

Registered in England & Wales
No. 3888792

Registered Office
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS

POZNÁMKY PRO REDAKTORY:

O plicní arteriální hypertenzi (PAH)

PAH je vzácné smrtelné onemocnění plicních tepen, které postihuje také srdce. Postihuje na celém světě přibližně 200 000 pacientů¹⁰ a může se objevit v jakémkoli věku. U pacientů s PAH se dosud odhadoval medián přežití 2,8 roku,¹¹ avšak se zlepšenou diagnostikou a léčbou se v posledních 10 letech doba přežití prodlužuje.^{12,13} Podíl ambrisentanu na tomto výsledku dosud není známý.⁸

PAH je invalidizující onemocnění, které se projevuje konstrikcí (zúžením) krevních cév v plicích, které způsobuje vysoký tlak v plicních tepnách. Tento vysoký tlak klade srdci odpor při pumpování krve do plic. Při zatížení srdce tímto vysokým tlakem se u pacientů rozvíjí progresivní dušnost. V konečném důsledku je příčinou úmrtí většiny pacientů srdeční selhání. PAH se může objevit bez známé vyvolávající příčiny nebo se může rozvinout ve spojitosti s jinými chorobami, jako jsou onemocnění pojivové tkáně, systémové kolagenózy, vrozené srdeční vady, jaterní cirhóza a infekce virem HIV.

PAH se rozděluje podle klasifikace WHO do čtyř funkčních skupin v závislosti na závažnosti příznaků.¹⁴ Pacienti z třídy I WHO nemají žádné příznaky, přičemž v tomto stádiu o nemoci ví velmi málo z nich. Pacienti s nejzávažnější funkční skupinou IV mají invalidizující příznaky i v klidu.

O společnosti GlaxoSmithKline

Společnost GlaxoSmithKline je jedna z předních světových farmaceutických a zdravotnických společností, která se zabývá vlastním výzkumem a která usiluje o zlepšení kvality lidského života tím, že umožní lidem dělat více, cítit se lépe a žít déle. Více informací o společnosti GlaxoSmithKline získáte na internetové adrese www.gsk.com.

Dotazy:

Dotazy pro média v České Republice:	Filip Dostál	(+420) 222 001 411
Dotazy pro média ve Velké Británii:	Philip Thomson	(020) 8047 5502
	Alice Hunt	(020) 8047 5502
	Gwenan White	(020) 8047 5502
Dotazy pro evropské analytiky/investory:	David Mawdsley	(020) 8047 5564
	Sally Ferguson	(020) 8047 5543
	Gary Davies	(020) 8047 5503

Registered in England & Wales
No. 3888792

Registered Office
980 Great West Road
Brentford, Middlesex, TW8 9GS

Literatura

- ¹ EMEA Press Office. [<http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm>] (Accessed 25 April 2008)
- ² Oudiz R, Torres F, Frost A, *et al.* ARIES-1: A placebo-controlled, efficacy and safety study of ambrisentan in patients with pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2006;130:121S.
- ³ Oudiz RJ, Olschewski H, Galie N, *et al.* Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 A728.
- ⁴ Galie N. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension: An integrated analysis of the ARIES-1 and ARIES-2 studies; ATS 2007, Poster 3192.
- ⁵ Data on File (Oudiz, ARIES-E, GSK – Amb002).
- ⁶ Dufton C, Gerber MJ, Yin O, *et al.* No clinically relevant pharmacokinetic interactions between ambrisentan and sildenafil [abstract]. *CHEST* 2006;130(suppl 4):254S.
- ⁷ Gerber MJ, Dufton C, Pentikis H, *et al.* Ambrisentan has no clinically relevant effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. *CHEST* 2006;130:256S.
- ⁸ Volibris – Summary of Product Characteristics 21 April 2008
- ⁹ McGoon M, Frost A, Oudiz R, *et al.* Ambrisentan rescue therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxentan due to liver function abnormalities. *CHEST* 2006;130:254S.
- 10 NICE Health Technology Appraisal. Appendix A. January 2007.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, *et al.* Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- 11
- ¹² Sitbon O, Humbert M, Nunes H, *et al.* Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(4):780-788.
- ¹³ Provencher S, Sitbon O, Humbert M, *et al.* Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27(5):589-595.
- ¹⁴ Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, *et al.* Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:40S–7S.