

PAR PORTEUR AVEC ACCUSÉ DE RÉCEPTION

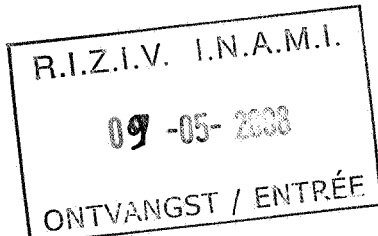


INAMI

Secrétariat de la Commission de Remboursement des Médicaments
Unité de Gestion des Spécialités pharmaceutiques
A l'attention de Monsieur Francis ARICKX
Avenue de Tervuren 211
1150 BRUXELLES

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Rue du Tilleul, 13
B-1332 Genvall
Tel. +32 (0) 2 656 21 11
Fax. +32 (0) 2 656 20 99
www.gsk.com

064687 ✓



N/Réf. : 2008-0432/DM/lg

Genvall, le 9 mai 2008

Concerne : AVAMYS 27.5µg/pulvérisation, suspension pour pulvérisation nasale, 1 flacon 120 doses
Admission au remboursement (Dossier 2425.1 de 1)
Réponse au rapport J60

Cher Monsieur,

Nous avons reçu ce 22 avril votre courrier du 21 avril 2008 portant les références 155-2425.1-KV-64218 nous faisant part du rapport d'évaluation dans le cadre du dossier sous rubrique.

Par la présente, nous vous prions de trouver nos commentaires et réponses à ce rapport d'évaluation.

En vous souhaitant bonne réception de la présente, nous vous prions d'agréer, Cher Monsieur, l'expression de notre considération distinguée.

Jan VAN SCHOOR, MD, PhD
Manager EBM & Reimbursement

Dominique MARTIN
Director Regulatory, Pricing & Reimbursement

1) Le FF (Avamys) et le FP sont deux molécules différentes

A la page 5, paragraphe 3.2. du rapport, il est mentionné que '*le principe actif d'Avamys est le furoate de fluticasone*' et que '*Flixonase aqua contient également de la fluticasone, mais sous forme de propionate de fluticasone. Le demandeur souligne le fait qu'il s'agit de deux molécules chimiquement et pharmacologiquement distinctes*'.

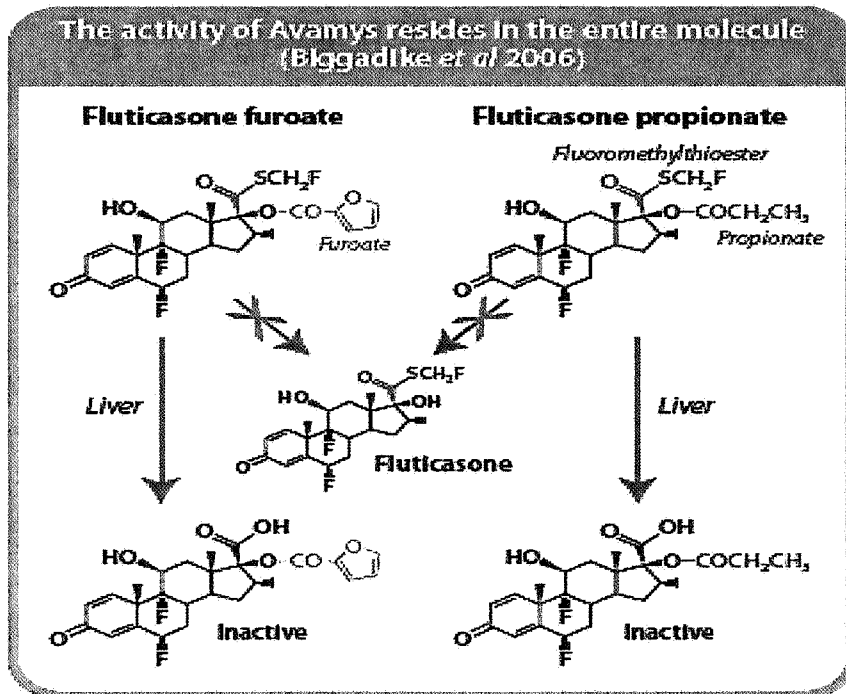
Nous souhaiterions insister sur le fait que le *furoate de fluticasone* (FF) (principe actif d'Avamys) et le *propionate de fluticasone* (FP) (principe actif du Flixonase aqua) sont bien deux molécules différentes.

Plusieurs éléments avaient déjà été abordés dans notre demande de remboursement d'Avamys du 29 janvier 2008.

La principale voie métabolique du furoate de fluticasone (FF) est une hydrolyse de la fonction S-fluorométhyl-carbothioate en un acide 17 β -carboxylique inactif par l'enzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Les études *in vivo* n'ont pas montré de clivage du composé furoate pour former la fluticasone.

Les éléments détaillés ci-dessous, relatifs à la structure du FF et à sa métabolisation chez l'être humain, ainsi qu'à la comparaison avec le FP, montrent que le FF et le FP sont deux molécules différentes (Salter et al., 2007 ; Valotis et al., 2007):

- Le principe chimiquement actif, contenu dans l'Avamys est différent du FP. Le FF est composé d'une structure de base stéroïde, qui est la fluticasone, et d'un groupe furoate, qui y est lié de façon covalente.
- Le principe chimiquement actif, contenu dans le Flixonase aqua est différent du FF. Le FP est composé d'une structure de base stéroïde, qui est également la fluticasone, et un groupe propionate, qui y est lié de façon covalente.
- Bien que le FF soit structurellement apparenté au FP, il s'agit de deux entités qui sont chimiquement et pharmacologiquement distinctes. Le FF n'est pas un ester de FP (ni l'inverse), mais FF et FP sont des esters différents d'une structure stéroïde de base, la fluticasone.
- La fluticasone en tant que telle n'est pas générée dans l'organisme et n'est par conséquent pas le principe actif responsable des effets thérapeutiques anti-inflammatoires du FF ou du FP.
- Le FF et le FP n'ont pas de métabolites en commun ; ni le FF, ni le FP ne sont métabolisés en fluticasone. La métabolisation du FF n'affecte pas le groupe furoate (figure suivante).
- Le FF est donc une molécule différente et n'est pas un sel ou une pro-droque de fluticasone, ni de fluticasone propionate (FP).
- L'activité pharmacologique d'Avamys réside uniquement et exclusivement dans la molécule FF entière; contrairement au dipropionate de béclo méthasone ou de ciclesonide, l'Avamys n'est pas une pro-droque.

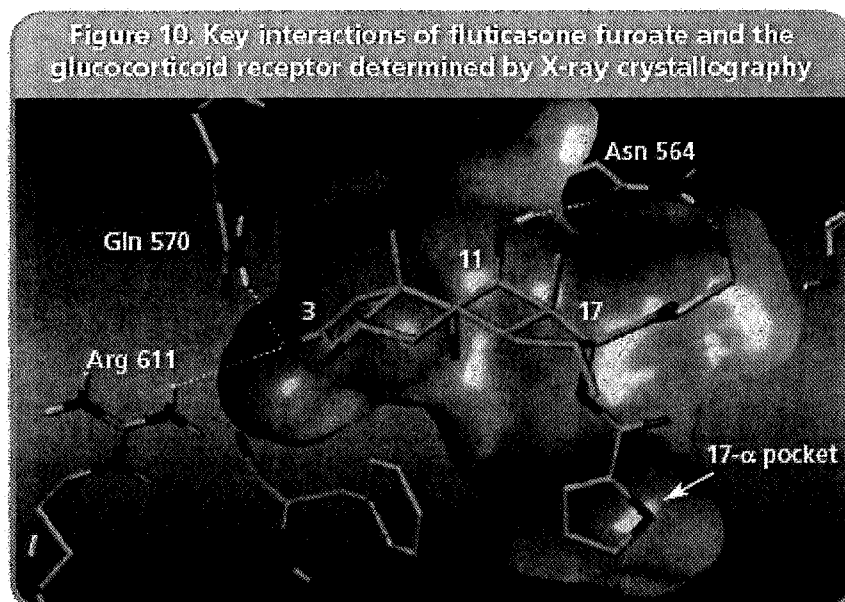


La substitution en position 17α du groupe propionate (comme dans le cas du FP) par le groupe furoate (comme dans le cas du FF) résulte en une molécule avec des caractéristiques pharmacologiques différentes.

La configuration spatiale au niveau de la position 17 est importante pour la liaison au récepteur.

Le FF a été retenu suite à des recherches détaillées des effets de la modification du substituant à la position 17α du FP sur le profil pharmacologique de la molécule. Différents 17α -esters ont été testés, mais la combinaison du groupe furoate et de la structure de base stéroïdale de fluticasone s'est avérée plus optimale en termes d'affinité, de puissance ('potency') et de sélectivité.

On a démontré que le groupe furoate en position 17α de la molécule FF permet une meilleure interaction avec un 'key pocket' du récepteur que le groupe propionate, expliquant ainsi son affinité accrue par rapport au FP (Salter et al., 2007) (figure suivante) :



Deux nouveaux éléments viennent aussi compléter les éléments précédents.

- Le fait que FF est une nouvelle molécule est également mentionné dans l'EPAR d'Avamys disponible sur le website de l'EMA à l'adresse suivante : (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avamys/H-770-en6.pdf>):

'Fluticasone furoate is a new glucocorticoid with potent anti-inflammatory activity. Fluticasone furoate is not a salt or prodrug; the entire molecule is required for pharmacological activity.

The 17- α furoate ester is metabolically stable. Fluticasone furoate is not metabolised to fluticasone, i.e. the furoate ester is an integral part of the respective medicinal entity and remains covalently bound to the fluticasone steroid backbone.'

- Nous joignons également un rapport d'expert écrit par le Prof Bachert de l'Université de Gand (Bachert, 2007) qui confirment les éléments chimiques et pharmacologiques décrits précédemment.

En conclusion:

L'activité pharmacologique d'Avamys réside uniquement et exclusivement dans la molécule FF entière.

Ni le FF, ni le FP ne sont métabolisés en fluticasone. La fluticasone n'est pas générée dans l'organisme et n'est d'ailleurs pas le principe actif, mais représente uniquement la structure corticostéroïde qu'ont en commun le FF et le FP.

Le FF et le FP n'ont pas de métabolites en commun.

Le FF est chimiquement différent de FP, et la différence structurelle au niveau de la position 17 α entre ces deux molécules se traduit par des différences au niveau des caractéristiques pharmacologiques et de l'efficacité clinique qui en découle.

Comme le confirme l'EPAR, le FF est un nouveau glucocorticoïde.

2) Les résultats 'inconsistants' au niveau des 2 études en pédiatrie

A la demande de la Commission, nous voudrions réagir aux résultats observés en pédiatrie sur les symptômes nasaux.

Les deux études en pédiatrie sont :

- L'étude FFR100010, menée aux Etats-Unis, était une étude SAR d'une durée de 2 semaines
- L'étude FFR30008, menée en Amérique du Nord, Amérique du Sud ainsi qu'en Europe, était une étude PAR d'une durée de 12 semaines. Cette étude a tout récemment été publiée et nous joignons le manuscrit en annexe à la présente (Máspero et al., 2008).

Les résultats de ces deux études sont en effet quelque peu discordants.

Les résultats de l'étude **FFR100010** sont en ligne avec une relation de dose à effet.

Dans le cas de FF 55 μ g/jour, les améliorations symptomatiques par rapport au placebo n'étaient pas statistiquement significatives.

Le dosage de 110 μ g/jour, par contre, induisait une réduction significative par rapport au placebo.

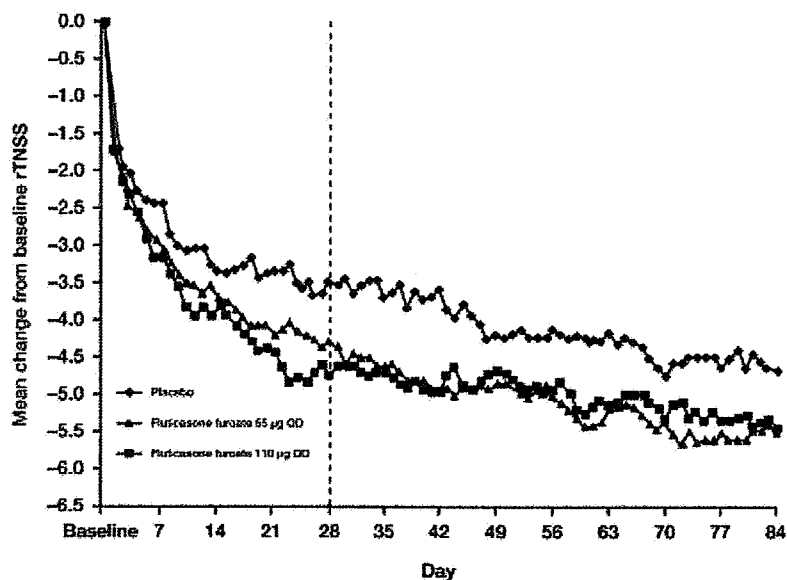
Les résultats de l'étude **FFR30008** sont plus difficiles à interpréter. Le changement moyen par rapport à la ligne de base était numériquement plus grand pour FF 110 μ g/jour, mais

n'était pas statistiquement significatif ($p = 0,073$). Quant à la dose de 55 µg/jour, l'effet du traitement par rapport au placebo était significatif ($p= 0.003$).

Ce résultat est inattendu par rapport à l'étude 2b de 'dose-ranging' (FFR20001) (Martin et al., 2007) et à l'étude pédiatrique FFR100010.

Cinq cent cinquante huit (558) enfants, âges de 2-11 ans ont été inclus dans cette étude d'une durée de 12 semaines. Le critère d'évaluation primaire était le changement moyen par rapport à la ligne de base dans le rTNSS au cours des 4 premières semaines de l'étude et ceci dans le sous-groupe d'enfants, âges de 6-11 ans. L'analyse était faite sur la population 'intent-to-treat' réduite (RITT) ($n= 431$), qui correspond à la population ITT dont ont été exclus 8 patients d'un même centre à cause d'irrégularités dans la conduite de l'étude. Il était d'emblée prévu d'effectuer l'analyse primaire également sur la population RITT totale de 2-11 ans.

Les résultats de l'analyse primaire ont été discutés dans le paragraphe précédent et sont également repris dans le tableau suivant. L'évolution graphique au cours des 4 premières semaines (= 28 jours) est représentée dans la figure suivante :



L'analyse primaire au cours des semaines 1-4 était également effectuée sur la population RITT totale de 2-11 ans ($n= 550$) ; dans cette analyse les différences étaient statistiquement significatives aussi bien pour la posologie de 55 µg/jour que pour celle de 110 µg/jour (tableau suivant).

Des analyses 'post hoc' ont ensuite été effectuées sur les 6 premières semaines (1-6), ainsi que sur la durée totale de 12 semaines (1-12) et ceci pour les populations RITT de 6-11 ans et de 2-11 ans. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant ainsi que dans la figure précédente (12 semaines = 84 jours). Les différences au cours des 6 et 12 semaines étaient statistiquement significatives pour les deux posologies, 55 µg/jour et 110 µg/jour dans les deux populations (tableau suivant).

Table 3
Analysis of mean change from baseline in daily rTNSS (RITT population: patients aged 6-11 years and 2-11 years)

Daily rTNSS	Fluticasone furoate 110 µg	Fluticasone furoate 55 µg	Placebo
6- to 11-year-olds			
Baseline, n	140	144	147
Mean (SE)	8.6 (0.13)	8.5 (0.14)	8.5 (0.13)
Weeks 1-4, n	140	144	145
LS mean change (SE)	-3.6 (0.21)	-3.8 (0.21)	-3.0 (0.19)
LS mean difference*	-0.452	-0.754	
P value vs placebo	0.073	0.003	
95% CI	-0.95, 0.04	-1.24, -0.27	
Weeks 1-6, n (post hoc)	140	144	145
LS mean change (SE)	-4.23 (0.23)	-4.51 (0.24)	-3.65 (0.24)
LS mean difference*	-0.584	-0.862	
P value vs placebo	0.018	<0.001	
95% CI	-1.07, -0.10	-1.34, -0.38	
Weeks 1-12, n (post hoc)	140	144	145
LS mean change (SE)	-4.80 (0.23)	-4.64 (0.23)	-4.13 (0.23)
LS mean difference*	-0.672	-0.816	
P value vs placebo	0.006	<0.001	
95% CI	-1.15, -0.19	-1.29, -0.34	
2- to 11-year-olds			
Baseline	181	183	186
Mean (SE)	8.5 (0.12)	8.5 (0.12)	8.5 (0.12)
Weeks 1-4, n	180	183	184
LS mean change (SE)	-3.83 (0.22)	-4.17 (0.22)	-3.66 (0.22)
LS mean difference*	-0.475	-0.812	
P value vs placebo	0.031	<0.001	
95% CI	-0.91, -0.04	-1.24, -0.38	
Weeks 1-6, n (post hoc)	180	183	184
LS mean change (SE)	-4.25 (0.22)	-4.52 (0.22)	-3.60 (0.22)
LS mean difference*	-0.653	-0.919	
P value vs placebo	0.003	<0.001	
95% CI	-1.08, -0.23	-1.34, -0.50	
Weeks 1-12, n (post hoc)	180	183	184
LS mean change (SE)	-4.88 (0.22)	-4.96 (0.22)	-4.05 (0.22)
LS mean difference*	-0.829	-0.912	
P value vs placebo	<0.001	<0.001	
95% CI	-1.25, -0.40	-1.34, -0.49	

rTNSS, Reflective total nasal symptom score; RITT, reduced intent-to-treat; LS, least square; CI, confidence interval.
 *LS mean difference = least square mean change in active minus least square mean change in placebo.

La conclusion de cette étude est que les deux posologies de FF ont montré une efficacité dans le traitement des symptômes de la PAR chez des enfants de 2-11 ans. Bien que l'efficacité de la posologie de FF 110 µg/jour n'était pas statistiquement supérieure par rapport au placebo pour le critère d'efficacité primaire dans la population de 6-11 ans, la supériorité statistique au niveau de ce même critère a été démontrée dans la population entière de 2-11 ans.

Il est difficile d'expliquer les résultats inattendus pour les 2 doses administrées dans cette étude, mais des résultats similaires ont déjà été rapportés dans d'autres études pédiatriques, avec la mométasone furoate (MF) et le FP (Grossman et al., 1993 ; Meltzer et al., 1999). La perception subjective des effets au niveau des symptômes paraît plus importante dans des populations pédiatriques. Bien que des différences statistiquement significatives n'ont pas pu être démontrées après 4 semaines, les analyses post hoc ont montré que l'amélioration au niveau du rTNSS augmente au-delà des 4 premières semaines et devient également significative, la magnitude étant plus grande après 12 semaines qu'après 6 semaines pour la posologie FF 110 µg/jour (2 tableaux suivants).

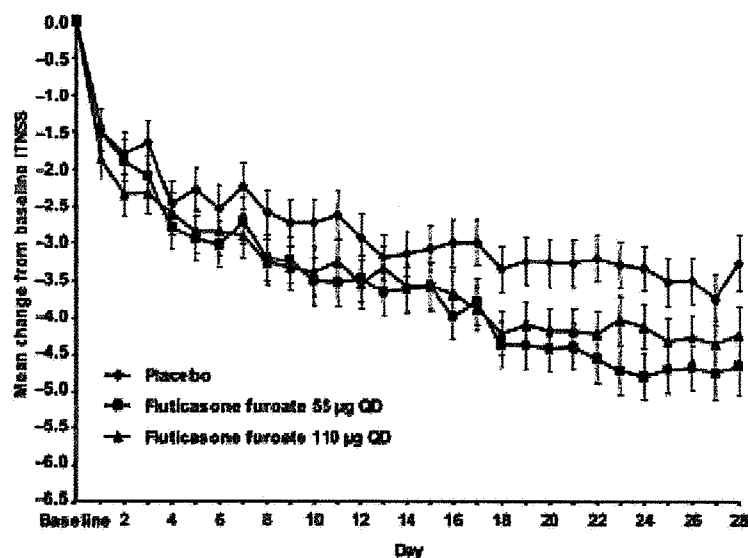
Changement moyen en rTNSS, population RITT, 6-11 ans

	FF 110 µg/jour	FF 55 µg/jour
Semaine 1-4	-0,452	-0,754
Semaine 1-6	-0,584	-0,862
Semaine 1-12	-0,672	-0,816

Changement moyen en rTNSS, population RITT, 2-11 ans

	FF 110 µg/jour	FF 55 µg/jour
Semaine 1-4	-0,475	-0,812
Semaine 1-6	-0,653	-0,919
Semaine 1-12	-0,829	-0,912

Au delà des résultats au niveau du rTNSS, il est important de mentionner qu'au niveau du critère d'évaluation secondaire clé (iTNSS) les différences par rapport au placebo étaient significatives aussi bien pour le FF 110 µg (différence moyenne LS -0,651 ; p= 0,009) que pour le FF 55µg (différence moyenne LS -0,751 ; p= 0,002)(figure suivante).



Ces résultats portent sur la même population (RITT, âge 6-11 ans) et la même durée (les 4 premières semaines) que celles utilisées dans l'évaluation du critère d'évaluation primaire (rTNSS). Logiquement, il n'est pas plausible qu'une posologie qui soit vraiment inefficace au cours de la période précédente de 24 h (reflété par le rTNSS) montre une efficacité uniquement à la fin de l'intervalle de 24 h entre deux administrations (reflété par le iTNSS) (pour rappel : le iTNSS représente l'évaluation des symptômes nasaux de façon instantanée : le patient évalue au moment même, juste avant l'administration de la dose suivante, dans le but d'évaluer l'efficacité du traitement à la fin de l'intervalle entre deux administrations).

Le résultat statistiquement non significatif au niveau du rTNSS dans le groupe 110 µg est donc en contradiction avec les autres résultats de l'étude FFR30008, ainsi qu'avec les résultats des autres études du programme clinique d'Avamys qui confirment tous l'efficacité d'Avamys 110 µg.

Il n'y a pas de raison biologique ou pharmacologique pour que l'Avamys 110 µg montre un résultat moindre par rapport à la dose de 55 µg. Bien que la courbe de dose - réponse des corticostéroïdes soit souvent plate ('flat'), il est peu probable que la dose plus élevée soit moins efficace que la dose plus faible ; à la limite, les deux doses pourraient avoir une

efficacité comparable si les doses se trouvent toutes les deux dans la zone où l'effet plafonne.

Dans l'ensemble des données, le résultat non significatif au niveau du paramètre primaire rTNSS dans le groupe 110 µg de l'étude FFR30008 doit être considéré comme un résultat aberrant.

En conclusion

Pour la population pédiatrique, le FF était efficace dans les 2 études et en général, les résultats supportent la posologie de 55 µg/jour comme posologie initiale chez les enfants, avec la possibilité d'augmenter la dose à 110 µg/jour en cas de réponse inadéquate avec la dose plus faible.

3) Incidence budgétaire

Nous souhaiterions commenter les remarques figurant à la rubrique 3.4. Incidence budgétaire du rapport d'évaluation.

'Par rapport aux estimations d'économies calculées par le demandeur, la Commission souligne que l'hypothèse selon laquelle il pourrait y avoir remplacement de l'association stéroïde nasal + antihistaminique oral par Avamys seul dans un pourcentage non négligeable de cas est insuffisamment étayée par des résultats d'études cliniques.

D'autre part, elle estime que l'estimation faite par la firme en ce qui concerne les taux de pénétration d'Avamys est relativement conservatrice'.

Le remplacement de l'association stéroïde nasal + antihistaminique oral par Avamys seul dans un certain pourcentage de cas est en effet une hypothèse.

Cette hypothèse repose sur le fait qu'Avamys est le seul corticostéroïde intranasal à avoir fait la preuve d'une amélioration cliniquement significative au niveau des symptômes oculaires. L'amélioration cliniquement significative au niveau des symptômes oculaires figure à la rubrique 5.1. du RCP Avamys et peut donc être utilisée dans l'information médicale.

Avamys a également montré une efficacité comparable à l'antihistaminique H₁ fexofénadine sur les symptômes oculaires.

Ces éléments constituent des facteurs de différenciation importants par rapport aux corticostéroïdes administrés par voie nasale actuellement remboursés.

Ils figureront dans notre communication vers le corps médical et nous avons en effet estimé qu'il pourrait y avoir remplacement de l'association stéroïde nasal + antihistaminiques oral par Avamys seul dans un certain pourcentage de cas.

Le taux de co-prescription d'Avamys et d'un antihistaminique oral pourra d'ailleurs être vérifié par les données IMB et comparé aux taux actuels de co-prescription d'un stéroïde nasal et d'un antihistaminique oral.

Quant aux taux de pénétration d'Avamys, jugés relativement conservateurs par la commission, ils sont relativement en ligne avec les taux de pénétration observés avec le Nasonex, tenant toutefois compte d'un marché différent à ce jour de celui qui existait au moment de l'arrivée du Nasonex.

NASONEX	Année 1	Année 2	Année 3
En unités	27.03%	36.14%	39.76%
En valeur	27.48%	36.37%	40.72%

Tenant compte de l'impact budgétaire positif lié au remboursement d'Avamys, une plus grande pénétration serait plus favorable encore pour l'INAMI.

Références additionnelles

Bachert C. Rapport d'expert: 'Stellungnahme zu Fluticasonfuroat versus Fluticasonpropionat' 15/11/2007.

Grossman J et al. Fluticasone propionate aqueous nasal spray is safe and effective for children with seasonal allergic rhinitis. *Pediatrics* 1993; 92: 594-599.

Máspero J et al. Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2008; 138: 30-37.

Meltzer E et al. A dose-ranging study of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 107-114.
