

## **Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments**

En date du 20 novembre 2007, la firme nous a fait parvenir sa réaction au rapport J 60 qu'elle avait reçu le 7 novembre.

### **1. Réponses aux questions posées par la Commission de Remboursement des Médicaments, dans le rapport d'évaluation du jour 60.**

#### **1.1. Sur quelle base le choix d'une administration de deux doses quotidiennes a-t-il été fait, les études MOTIVATE ne montrant pas de différence entre une et deux prises par jour d'une même dose (soit 150mg/ jour soit deux fois 150 mg / jour par exemple) ?**

- la dose enregistrée tant au niveau de la FDA que de l'EMEA est le BID ; il ne nous a donc pas semblé utile de développer plus en profondeur cette question.
- les études MOTIVATE n'ont pas été conçues pour mettre en évidence de différence entre les 2 bras QD et BID.
- la puissance des études est donc insuffisante pour mettre cette différence en évidence ; malgré cela on constate un « trend » en faveur du BID, suggérant une supériorité du BID
- l'analyse de sous groupes a mis en évidence une supériorité dans certaines sous populations : une plus grande proportion de patients a atteint une suppression virale dans le bras BID par rapport au bras QD (extrait du poster de Gulick présenté à Sydney lors de l'IAS 22-25 juillet 2007)
- étant donné une sécurité d'emploi superposable pour les 2 doses (QD ou BID) mais avec une efficacité supérieure dans le bras BID par rapport au bras QD, dans les sous groupes les plus atteints il a été décidé, avec l'accord tant de la FDA que de l'EMEA que le maraviroc devrait être administré à la fréquence de deux fois par jour chez les patients prétraités infectés par le HIV R5.

Cette argumentation ne se trouvait pas dans notre dossier original, puisque le choix de la dose enregistrée était déjà publié.

De plus, la concentration semble plus informative que la dose seule, et une courbe de forme sigmoïde décrivant la relation concentration/effet a pu être établie à partir des données des essais cliniques, suggérant que l'administration de Celsentri® équivalente à 300 mg BID permet d'obtenir une efficacité optimale chez le plus grand nombre de patients.

#### **1.2. La consultation (NDLR : la question de la CRM mentionne le mot « constitution ») d'un groupe avec une seule administration de Celsentri® (NDLR : le rapport de la CRM mentionne « maraviroc ») par jour dans les études MOTIVATE est étonnante ; dans des études limitées de phase 2, l'activité maximale en termes de charge virale est obtenue pour toutes les dose est obtenue pour toutes les doses (NDLR : erreur de frappe dans la reproduction de la question de la CRM) de 100 mg BID ou davantage (rapport EMEA-CHMP page 62) ; quel argument justifiait cette prise de risque pour certains patients ? L'absence de différence observée (et observable) entre les 2 groupes Celsentri® (NDLR : le rapport de la CRM mentionne « maraviroc ») remet-elle en cause les posologies (QD ou BID) ? Selon le rapport transmis par la firme, dans une étude en cours chez des patients naïfs, le traitement 300mg QD a été mué en traitement 300mg BID en raison d'une incidence accrue d'échecs thérapeutiques.**

- Il y a eu deux études de phase deux avec le Celsentri® : A4001007 et A4001015 (NDLR : les rapports complets d'étude sont fournis avec la réponse de la firme). La phrase dans le rapport EMEA-CHMP p 62 fait référence à l'étude A4001007. Dans cette étude il n'y avait qu'un bras QD de 25 mg, les autres bras étaient tous des bras BID. Le choix d'avoir un bras QD et BID dans les études MOTIVATE repose sur les résultats de l'étude A4001015.
- l'étude A4001015, étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo évalue l'effet de l'alimentation et de la posologie (QD ou BID) sur la réponse virologique d'une monothérapie courte de maraviroc chez des patients infectés par le virus VIH. Elle montre une même diminution moyenne de la charge virale pour le bras 150 mg BID à jeun et avec repas ; de même

pour le bras 150mg BID (à jeun) et le bras 300 mg QD (à jeun). Ces résultats suggèrent que la nourriture n'a pas d'effet significatif sur l'efficacité du Celsentri® et que la dose journalière de 300 mg a la même efficacité si elle est donnée en une fois (300mg QD) ou en deux fois (150 mg BID) sur la journée. Sur base de cette étude phase 2 il a été décidé de poursuivre l'évaluation d'une administration QD et BID.

- la deuxième partie de cette question est traitée dans la réponse à la 1ère question.

### 1.3. Quelles sont les connaissances actuelles sur le changement de tropisme du virus, dans des études à plus long terme, et ce phénomène a-t-il une importance significative sur l'efficacité des différents traitements antirétroviraux ?

- es données les plus avancées que nous ayons actuellement concernant l'émergence du tropisme CXCR4 au cours d'un traitement par Celsentri® proviennent des analyses à la semaine 48 des deux études MOTIVATE
- ces données sont relativement limitées étant donné qu'un test de tropisme à la semaine 48 n'a pu se faire qu'en cas de charge virale > 500 copies/ml
- dans l'étude MOTIVATE 1, la plupart des patients n'avaient pas de test de tropisme à la semaine 48 (NDLR : 533/585); 7% ont présenté un changement de tropisme entre le screening et l'inclusion ; parmi les 580 patients CCR5 inclus dans cette étude, seul un petit nombre a présenté un échec thérapeutique avec un changement de tropisme (NDLR : environ 10%) ; la plupart de ces patients n'avaient pas de diminution du score de sensibilité ou avaient une diminution de sensibilité à 1 médicament de l'OBT
- dans l'étude MOTIVATE 2, la plupart des patients n'avaient pas de test de tropisme à la semaine 48 (NDLR : 422/464) ; 8% ont présenté un changement de tropisme entre le screening et l'inclusion ; parmi les 462 patients CCR5 inclus dans cette étude, seul un petit nombre a présenté un échec thérapeutique avec un changement de tropisme (NDLR : environ 5%) ; la plupart de ces patients n'avaient pas de diminution du score de sensibilité ou avaient une diminution de sensibilité à 1 médicament de l'OBT
- émergence du tropisme CXCR4 réversible à l'arrêt du maraviroc ? Les analyses clonales faites à la semaine 24 montrent que l'origine des tropismes CXCR4 ou doubles/mixtes qui apparaissent au cours du traitement par maraviroc est dû à l'émergence de populations CXCR4 déjà présentes à l'inclusion mais non détectées (Lewis et al) ; il est important d'ajouter que le tropisme CXCR4 qui a émergé chez certains patients est redevenu dans la plupart des cas CCR5 en quelques semaines après l'arrêt du CELSENTRI® (Van der Ryst et al) ; l'émergence d'un tropisme CXCR4 semble donc réversible
- dans l'étude A4001029 présentée lors d'un congrès (NDLR : rapport complet d'étude fourni avec la réponse de la firme), dans une population non-CCR5, à la semaine 48, le maraviroc ne montre pas de différence statistiquement significative versus placebo pour la charge virale ou pour le taux de CD4.

#### Les Guidelines EACS 2007 apportent les éléments suivants :

- la sensibilité du Trofil® assay de Monogram ne permet pas de détecter la présence des populations mineures (< 5%) de virus à tropisme non-CCR5 (si la charge virale est de minimum 1000 copies/ml).
- il est important d'ajouter une autre molécule active en association avec le maraviroc afin d'éradiquer le virus à tropisme non-CCR5 qui pourrait éventuellement être présent.
- les nouvelles guidelines de l'EACS présentés à Madrid au mois d'Octobre 2007 (11th European AIDS conference/EACS) préconisent d'utiliser dans un nouveau régime thérapeutique chez les patients prétraités avec au moins 2 (et même de préférence 3) molécules actives dont au moins 1 devrait appartenir à une nouvelle classe (inhibiteur de fusion, d'intégrase ou inhibiteur CCR5).

1.4. La CRM aimerait obtenir davantage de détails sur le test de détermination du test de tropisme viral CCR5 (**NDLR : le texte de la question de la CRM est « sur le test de détermination du tropisme »**), et notamment la description des caractéristiques techniques de ce test. D'autres tests sont-ils en expérimentation et est-il alors possible de déterminer la sensibilité et la spécificité des tests respectifs ? Par rapport à quel test de référence ? Quel est le coût de ces différents tests et par qui seront-ils pris en charge ? Le recours à ce test est-il à envisager en dehors de l'initiation du traitement et d'un échec thérapeutique ? A partir de quelle charge virale ce test n'est-il plus valide ? Quelles sont ses modalités pratiques actuelles de réalisation ?

- le test de tropisme Trofile® est le seul test validé cliniquement actuellement

- 
- Monogram Bio Sciences Inc est le seul laboratoire ayant mis au point un système logistique permettant à chacun des ARLs, d'envoyer le plus vite possible et dans des conditions optimales des échantillons au lieu de réalisation du test (Californie USA)
  - d'autres tests sont en cours de développement (par Viraliance en France, Virco en Belgique, Pathway Diagnostics) mais ne sont pas encore validés
  - peu de données concernant ces tests sont disponibles
  - pour le moment le seul test validé est le test de tropisme Trofile® (Whitcomb et al)
  - d'après les informations reçues de Monogram Bio Sciences Inc, ce test aura un prix de +/- \$ 800 en Belgique (+/- € 550), transport inclus. Ce prix est comparable à celui d'un test de résistance pour les autres ARVs et qui est réalisé chaque fois qu'une modification de prescription des PI, NNRTI ou NRTI doit être faite
  - selon la firme, les ARLs prendront ce test en charge dans leur enveloppe budgétaire, tout comme les autres tests de résistance
  - ce test est surtout utile au moment de l'instauration du traitement, d'après les contacts de la firme avec les médecins prescripteurs des 9 centres en Belgique, lors de l'échec du traitement avec le maraviroc, il n'y a pas d'indication de réaliser un nouveau test ; tous les médicaments du traitement seraient alors changés
  - actuellement le test est réalisable sur un échantillon contenant une charge virale d'au moins 1000 copies/ml. Il peut être réalisé sur un échantillon contenant 500 copies/ml mais la sensibilité est alors diminuée. (Whitcomb et al). Monogram Bio Sciences Inc est en cours de développement d'un test plus sensible.
  - modalités pratiques pour la réalisation de ce test :
    - l'échantillon est prélevé chez le patient, centrifugé et congelé sur place
    - récolté et envoyé à San Francisco via un système de courrier (logistique mise en place par Monogram Bio Sciences Inc, après discussion avec les ARLs, afin d'assurer une prise en charge optimale des envois)
    - le médecin demandeur reçoit via e-mail la réponse du test endéans les 16 jours
    - actuellement dans l'Expanded Access Program (programme mis en place en attendant le remboursement du médicament) cette intendance tourne déjà.

## 2. La firme apporte également quelques remarques concernant le rapport lui-même

### 2.1. paragraphe 3.3.1.1 Efficacité ETUDE A4001029 (page 15 du rapport J60)

« La majorité des patients inclus étaient infectés par un virus à tropisme double mixte (**NDLR : le rapport mentionnait double/mixte**) et les critères d'efficacité primaires et secondaires analysés étaient identiques à ceux des études A4001 027 et A4001 028 discutées ci dessus.

Aucune dose de Celsentri® (**NDLR : le rapport de la CRM mentionnait « maraviroc »**) ne se serait révélée supérieure au placebo. »

- L'étude A4001029 a été conçue comme une étude de sécurité destinée à évaluer l'utilisation du Celsentri ® (300 mg QD et BID) chez 186 patients déjà lourdement prétraités, infectés par le HIV-1 à tropisme non-CCR5 (HIV-1 à tropisme double/mixte, à tropisme CXCR4 ou non-phénotypable).
- Cette étude a été menée essentiellement dans le but de fournir l'assurance que le Celsentri ® ne causerait pas de dommages virologiques ou immunologiques dans cette population lors de son administration avec un traitement de fond optimisé (OBT) (Goodrich et al)
- La majorité des patients inclus étaient infectés par un virus à tropisme double/mixte et les critères d'efficacité primaires et secondaires analysés étaient identiques à ceux des études A4001027 et A4001028. Étant donné que le Celsentri ® agit sélectivement sur le HIV-1 R5, on ne s'attendait pas à une réponse significative au traitement chez les patients infectés par un HIV-1 non CCR5 et c'est ce qui est effectivement ressorti des résultats de cette étude. Par contre on a tout de même constaté une élévation plus importante du taux de CD4 dans les bras Celsentri® par rapport au bras OBT seul.

**NDLR : dans le rapport complet d'étude, fourni avec la réponse de la firme, une analyse des résultats de CD4 à la semaine 48 (table 32) ne montre pas de différence statistique significative (tout au plus une tendance en faveur des 2 groupes maraviroc)**

- Aucun effet délétère du traitement n'a été constaté. Élément rassurant, la modification moyenne du taux d'ARN HIV-1 pour les patients porteurs d'un virus à tropisme non-CCR5 recevant le Celsentri® était comparable ou meilleure que celle observée pour la population OBT seule. (cfr réponse de la firme au point 1.3, plus avant dans ce document).

### 2.2. Incidence Budgétaire : Calcul du coût et commentaires de la CRM (page 20 du rapport J60)

- « Nous avons classé le Celsentri® dans la même classe de médicaments que l'enfuvirtide, puisqu'ils appartiennent à la même classe ATC 4 et qu'ils sont les 2 seuls inhibiteurs de l'entrée cellulaire actuellement remboursés. Il s'agit du seul comparateur possible actuellement. Notre prix pour les doses les plus fréquentes, 99% des patients, est quasi 50 % moins cher que celui de l'enfuvirtide. »

- « La comparaison avec le darunavir n'est pas possible. Il s'agit de classes différentes ayant chacune ses avantages et inconvénients, Le darunavir présente des résistances croisées avec les autres PI. Le Celsentri® a l'avantage de ne pas avoir de résistances croisées (in vitro) avec les autres classes thérapeutiques actuelles (Dorr et Westby,) ce qui chez les patients prétraités est primordial. Le plus probablement ces 2 molécules seront associées lors du traitement de patients déjà prétraités. »

- « En ce qui concerne la pénétration sur le marché, nous avons consulté les 9 centres de référence belges, et leur avons clairement posé la question du pourcentage de patients qui pourraient, selon eux, bénéficier d'un traitement à base de Celsentri®.

C'est sur base de leur feed-back que nous avons calculé la pénétration sur le marché et l'impact budgétaire. Il est important de tenir compte du fait que la prescription de Celsentri® sera très limitée par la réalisation du test de tropisme qui lui-même est limité par une charge virale de minimum de 500 à 1000 copies/ml.

De plus :

- de nombreuses nouvelles molécules sont en cours de développement,
- les patients sont inclus dans des études cliniques
- ceci diminuera probablement le recours à la prescription de Celsentri®. »

- « En ce qui concerne le pourcentage de patients nécessitant une « double dose de 600mg x 2 / jour» . L'expert cite les chiffres Pharmanet d'après lesquels 20 % de patients bénéficient en Belgique de la prescription d'efavirenz. Ces chiffres ne sont pas remis en question mais :
  - c'est surtout chez des patients naïfs que l'efavirenz est prescrit (un des premiers choix dans les guidelines), le Celsentri® est, lui, enregistré que chez les patients prétraités
  - chez les patients prétraités, l'efavirenz est souvent associé à un PI, celui-ci est inhibiteur du CYP3A4 (à l'exception du tipranavir et du fosamprenavir), et donc la dose de Celsentri® sera de 150 mg BID lors de l'utilisation concomitante de l'efavirenz avec un PI (cf notice scientifique)
  - dans les études MOTIVATE 1 & 2 chez moins de 1% de patients on a dû monter le dosage à 600 mg BID. »
- « Nous pensons donc, que notre impact budgétaire basé sur l'avis des experts des 9 centres de référence en Belgique est le plus réaliste possible étant donné les éléments en notre possession actuellement. »

#### Commentaires de la CRM :

Comme indiqué dans le rapport J60, « Le pourcentage de sujets devant donc prendre en même temps du maraviroc et de l'efavirenz n'atteindrait donc pas les 20% mais serait, en tous cas, supérieur au pourcentage avancé par la firme. »

Une utilisation du maraviroc chez des patients naïfs d'un traitement antirétroviral, envisagé comme probable dans un futur proche par certains experts, remettrait aussi en cause ce pourcentage d'utilisation concomitante avec de l'efavirenz (avec ou sans PI nécessitant une moindre dose de maraviroc).

### 2.3. Conclusion générale du rapport

- Plus-value thérapeutique : « Les comparaisons se limitant à celles avec un placebo, il n'est pas possible de parler d'une plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives, mais il semble bien, avec les réserves émises ci-dessus, que ce médicament pourrait être utile à certains patients avec un virus multirésistant mais à tropisme CCR5. »
- La firme insiste sur le fait que le design de ces études est classique dans ce type d'étude, chez des patients prétraités. Un groupe de patients reçoit le meilleur traitement possible enregistré et dans l'autre groupe on introduit la molécule à étudier, pour voir si son adjonction fera ou non un effet chez des patients ayant un traitement déjà optimisé. Le terme étude versus Placebo pourrait porter à confusion la terminologie plus exacte devrait sans doute être :
  - un groupe recevant le meilleur traitement possible enregistré
  - et dans l'autre groupe on ajoute la molécule à étudier,

On étudie ainsi l'effet de l'adjonction d'une nouvelle molécule au meilleur traitement actuellement enregistré.

#### Commentaire de la CRM :

Le protocole des études Motivate mentionne : "This is a 48 week, multi-centre, double-blind, randomised (2:2:1), placebo-controlled, Phase 2b/3 superiority study to compare the safety and antiviral activity of 2 maraviroc treatment regimens [300mg dose equivalent once daily (QD) and 300mg dose equivalent twice daily (BID)] versus placebo, each in combination with OBT. Il s'agit bien d'une étude versus placebo ou contrôlée par placebo.