

Evaluation de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport 60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

Réponses aux questions :

1. Quel est le nombre de patients en classe NYHA II et en classe NYHA III qui sont actuellement sous Volibris en Belgique et qui auraient droit au remboursement aux conditions proposées par le demandeur ? Quel est le nombre de patients actuellement en classe NYHA II diagnostiqués et non traités ? L'impact budgétaire devra être adapté en conséquent et inclure le coût total de ces patients dès la première année.

On dénombre 4 patients actuellement sous Volibris en Belgique dans le cadre d'essais cliniques. Trois patients en classe fonctionnelle NYHA II et 1 patient en classe fonctionnelle NYHA III. Ces 4 patients doivent être inclus dans le calcul de l'impact budgétaire dès la première année : 3 au niveau de la catégorie NYHA II naïfs (impact budgétaire = 3 x 36.983€) et 1 au niveau de la catégorie NYHA III naïfs (impact budgétaire = 0 par rapport au Tracleer).

Quant au nombre de patients actuellement en classe NYHA II diagnostiqués et non traités, tous ces patients sont inclus dans des essais cliniques.

Commentaires de la CRM : Les tableaux 8 et 10 du rapport J60 deviennent dès lors :

Tableau 8

| Type de patient | Nombre de patients 1 ^{ère} année | Nombre de patients 2 ^{ème} année | Nombre de patients 3 ^{ème} année |
|---|---|---|---|
| Classe NYHA II naïfs | 10 | 10 +9 | 19 + 11 |
| Classe NYHA III naïfs | 6 | 6+ 9 | 15+ 13 |
| Classe NYHA III avec traitement HTAP par Tracleer passant à Volibris en raison d'effets indésirables hépatiques | 2 | 2+1 | 3+1 |
| Total | 18 | 37 | 62 |

Tableau 10

| Année 1 (10) | Année 2 (10 + 9) | Année 3 (19 + 11) |
|-----------------|---------------------|----------------------|
| 369.830 | 702.677 | 1.109.490 |

Les experts belges consultés (centres d'expertise) confirment que dans leurs centres tous les patients en classe fonctionnelle II diagnostiqués sont traités dans le cadre d'études cliniques.

2. Quelles sont les données dont le demandeur dispose concernant l'utilisation concomitante du Volibris avec le Revatio, le Flolan et le Remodulin ?

Le demandeur n'a pas d'étude ayant évalué spécifiquement l'utilisation concomitante du Volibris avec le Revatio, le Flolan et le Remodulin. Il joint une étude pharmacologique (AMB-105), ouverte, croisée, randomisée sur 19 volontaires sains qui a permis d'évaluer l'interaction pharmacocinétique entre l'ambrisentan et sildénafil.

Les résultats de l'étude montrent d'une part une absence d'effet inducteur de l'ambrisentan sur l'isoenzyme du CYP3A4, et d'autre part, l'absence d'interaction entre l'ambrisentan et le sildénafil.

- dans l'étude AMB-222, on a inclus des patients qui recevaient du sildénafil au préalable. On n'a pas observé de différences au niveau des effets indésirables les plus fréquents entre l'administration de l'ambrisentan en monothérapie et l'administration en combinaison avec des prostanoides et/ou du sildénafil (le nombre de sujets était toutefois limité).

3. Quelles sont les données dont le demandeur dispose concernant l'utilisation du Volibris chez les enfants ? Des études chez les enfants sont-elles en cours ou sont-elles prévues ?

Il n'y a pas eu d'études cliniques réalisées avec Volibris chez les enfants. La notice du Volibris mentionne d'ailleurs qu'en l'absence de données suffisantes d'efficacité et de tolérance, l'utilisation de Volibris n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

L'EMA a demandé à GSK de fournir des données chez les enfants. GSK s'est engagée vis-à-vis de l'EMA à fournir un Paediatric Investigation Plan (PIP) à l'EMA avant la fin de l'année 2008.

4. Quelles sont les nouvelles indications en développement ?

Le demandeur confirme qu'il n'y a pas de nouvelles indications en développement en ce moment.

5. Pourquoi les comprimés de Volibris contiennent-ils des agents colorants azoïques dont la laque aluminique rouge Allura AC (E129) qui peut provoquer des réactions allergiques ?

Les agents colorants permettent de distinguer les 2 dosages de Volibris. La laque aluminique rouge Allura AC est un colorant accepté pour les médicaments en Europe. Les colorants acceptés sont repris en annexe 1 de la Directive 94/36/EC du 30 juin 1994 relative aux 'colours permitted for use in foodstuffs'

([http://www.greencouncil.org/doc/ResourcesCentre/EC Directive 30 June 1994 on colours for use in foodstuffs.pdf](http://www.greencouncil.org/doc/ResourcesCentre/EC%20Directive%2030%20June%201994%20on%20colours%20for%20use%20in%20foodstuffs.pdf)).

La guideline EMEA portant les références EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 mentionne que les colorants figurant dans cette annexe sont autorisés dans les médicaments (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/qwp/39695106en.pdf>).

6. Le demandeur peut-il fournir des données complémentaires qui montrent qu'un traitement précoce en classe fonctionnelle II apporte un avantage pour le patient du point de vue clinique à court et à long terme et en termes de survie ?

Le demandeur n'a pas de données complémentaires par rapport à celles figurant dans le dossier initial qui montrent les avantages d'un traitement précoce en classe fonctionnelle II. Toutefois, une étude randomisée, contrôlée visant à évaluer l'efficacité du bosentan chez les patients en classe fonctionnelle II a récemment été publiée (EARLY study, Galié N et al. Lancet 2008 ; 371 : 2093). Cette étude montre l'évolution naturelle de cette pathologie ainsi que son caractère progressif même aux stades les moins avancés ; ainsi, non traitée, une hypertension artérielle pulmonaire modérée peut progressivement se détériorer tant sur le plan clinique qu'au niveau des paramètres hémodynamiques, malgré le maintien de la capacité à l'exercice.

L'amélioration des paramètres hémodynamiques est importante sur le plan clinique car l'importance de la réduction de la résistance vasculaire pulmonaire est un facteur prédictif de survie du patient (Sitbon 2002 ; Me Laughlin 2002).

L'étude a mis en évidence l'importance d'un diagnostic et d'une intervention précoces et a montré que même chez les patients modérément symptomatiques (class II NYHA), la détérioration clinique peut être significativement retardée.

Lors du récent congrès de l'ESC à Munich, les objectifs du traitement de l'HTAP ont été cités et sont entre autres :

- amélioration des patients en classes III et IV pour les amener en classe fonctionnelle II
- stabilisation des patients en classe fonctionnelle II
- amener le 6MWD au-dessus de 400m

Ces objectifs vont figurer dans les prochaines guidelines de l'ESC qui devraient être publiées avant fin 2008.

Un traitement précoce en classe fonctionnelle II s'inscrit donc dans les objectifs mentionnés ci-dessus.

7. Le demandeur peut-il quantifier en termes d'impact budgétaire l'avantage de commencer un traitement précoce en classe fonctionnelle II par rapport au coût d'un traitement précoce et par rapport à l'instauration du traitement en classe fonctionnelle III ?

Il est très difficile de quantifier en terme d'impact budgétaire l'avantage de commencer un traitement précoce en classe II, notamment parce que tous les patients en classe II ne sont pas nécessairement comparables au niveau des paramètres hémodynamiques et au niveau de la capacité à l'exercice et n'évolueront pas tous de façon identique.

Le bénéfice en terme budgétaire de démarrer un traitement en classe II plutôt qu'en classe III repose sur le fait que l'on retarde la progression et donc le passage du patient en classes III et IV, classes dans lesquelles les coûts sont plus importants car les guidelines préconisent les associations de traitements en classe III et les médicaments utilisés en classe IV sont plus contraignants et onéreux.

Par ailleurs, traiter les patients dès la classe II représente en fait un shift des coûts qui apparaîtraient de toute manière vu le caractère progressif inéluctable de l'HTAP.

Références du demandeur jointes à la réponse :

1. Réponse de GSK à l'EMA à propos d'un Paediatric Investigation Plan (PIP).
2. Directive 94/36/EC du 30 juin 1994 - 'colours permitted for use in foodstuffs'.
3. Guideline EMA/CHMP/QWP/396951/2006 - 'Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product'.
4. EARLY study : Galié N et al. Lancet 2008 ; 371 : 2093 - 100.