

**Concerne: Demande d'admission au remboursement des spécialités pharmaceutiques – Médicament orphelin (dossiers 2559.1 et 2 de 2)
VOLIBRIS 5mg, comprimés pelliculés 30 x 5 mg
VOLIBRIS 10 mg, comprimés pelliculés 30 x 10 mg
Réponse au rapport d'évaluation J60**

Cher Monsieur,

Nous avons reçu le 29 août dernier votre courrier du 28 août 2008 portant les références 155-2559-KM-66393 nous faisant part du rapport d'évaluation J60 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.

Commentaires :

1. Vu la soumission de ce dossier le 5 juin 2008, soit entre le 1^{er} juin 2008 (date d'implémentation de la procédure R60 on WEB) et la réception de votre courrier R60 on WEB le 11/06/2008, nous profitons de notre réponse au rapport J60 pour mentionner les éléments que nous considérons comme confidentiels.
Nous vous avons fourni les rapports d'études cliniques suivants
 - ◆ AMB 222
 - ◆ AMB 320/321E
 - ◆ AMB 220ECes études ne sont pas encore publiées et les résultats sont confidentiels.

2. p13 du rapport J60 – section 3.3.1.1.
'Les rapports complets des études cliniques sont disponibles dans le dossier ainsi que les publications des études AMB-222,(ARIES 2).'
- AMB-222 doit être remplacé par AMB-220. L'étude AMB-222 n'est en effet pas publiée, contrairement à l'étude AMB-220 (Galié 2005).

3. p18 du rapport J60, la figure 5 n'est pas complète dans le rapport J60.

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.

Nous acceptons la remarque de la CRM et 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, nous avons consulté les experts qui nous ont affirmé qu'il n'y a aucun patient diagnostiqué en classe NYHA II qui ne soit pas traité; tous ces patients sont inclus dans des essais cliniques.

En effet, Volibris est le premier traitement spécifique de l'HTAP qui a reçu l'indication en classe fonctionnelle II et plusieurs spécialités sont actuellement en développement dans cette indication.

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

Nous n'avons pas d'étude ayant évalué spécifiquement l'utilisation concomitante du Volibris avec le Revatio, le Flolan et le Remodulin.

Une étude pharmacologique (AMB-105), ouverte, croisée, randomisée sur 19 volontaires sains a permis d'évaluer l'interaction pharmacocinétique entre l'ambrisentan et sildénafil. Cette étude était décrite dans notre dossier (section 5.2.).

À l'exception d'une augmentation de 13 % de la C_{max} de sildénafil après co-administration avec l'ambrisentan, il n'y a eu aucun changement dans les paramètres pharmacocinétiques du sildénafil, du N-desméthyl-sildénafil et de l'ambrisentan. Cette faible augmentation de la C_{max} du sildénafil n'est pas considérée comme cliniquement significative (voir RCP).

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.

L'absence d'effet de l'ambrisentan sur la pharmacocinétique du sildénafil concorde avec les résultats in vitro ayant indiqué que l'ambrisentan n'a pas d'effet sur l'activité des CYP3A4 et 2C9.

Le programme de développement clinique de l'ambrisentan a principalement évalué son utilisation en monothérapie et a montré son efficacité à long terme.

Dans l'étude AMB-222, on a inclus des patients qui recevaient du sildénafil au préalable. Cette étude fournit donc des informations sur le profil de sécurité de l'ambrisentan lorsqu'il est ajouté à un traitement existant par sildénafil. 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).

Summary of Adverse Events by Concurrent PAH Therapy (Study AMB-222)

Event n (%)	Ambrisentan	Ambrisentan + Sildenafil	Ambrisentan + Prostanoid	Ambrisentan + Sildenafil + Prostanoid
N	11	12	8	5
Headache	2 (18.2)	1 (8.3)	4 (50.0)	2 (40.0)
Peripheral edema	4 (36.4)	4 (33.3)	1 (12.5)	2 (40.0)
Flushing	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (25.0)	1 (20.0)
Cough	3 (27.3)	0	0	1 (20.0)
Dyspnea Exacerbated	0	3 (25.0)	1 (12.5)	0
Palpitations	1 (9.1)	1 (8.3)	0	2 (40.0)
Upper Respiratory Tract Infection	0	2 (16.7)	1 (12.5)	1 (20.0)

Source: Study AMB-222, Table 14.3.10.4

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 (section 4.2. du RCP).

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 (voir annexe 1).

4. Quelles sont les nouvelles indications en développement ?

Nous vous confirmons 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 - voir annexe 2).

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> - voir annexe 3).

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 ?

Nous n'avons 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.

En effet, Volibris s'est avéré efficace chez les patients en classe II sur l'ensemble des critères d'évaluation :

- Une amélioration significative de la distance parcourue au TM6 (critère principal) a été observée indépendamment de la distance parcourue au TM6 à l'état de base (375 m en moyenne ou ≥ 415 m). L'amélioration a été supérieure à +40 m dans tous les cas, y compris à long terme (48 semaines) ;
- La dyspnée s'est améliorée à 12 semaines (-1 point sur l'échelle de Borg, différence cliniquement significative) et elle était toujours améliorée par rapport à l'état de base à 24 et à 48 semaines ;
- 98% des patients sont restés en classe fonctionnelle II ou se sont améliorés (i.e. devenant asymptomatiques) à 12 semaines et ce pourcentage est resté élevé (90%) jusqu'à 48 semaines ;
- la probabilité de survie était de 98,1% à 1 an et de 93,2% à 2 ans,
- les courbes de Kaplan-Meier montrent un pronostic à long terme meilleur dans le groupe des patients en classe II par rapport aux patients en classe III concernant la survenue d'une aggravation clinique et la survie.

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 – 100 – annexe 4).

Cette étude a montré l'évolution naturelle de cette pathologie ainsi que son caractère rapidement 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 ; Mc Laughlin 2002 – références jointes au dossier initial).

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.

Annexes :

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 EMEA/CHMP/QWP/396951/2006 – 'Guideline on excipients in the dossier for application for marketing authorisation of a medicinal product'.
4. EARLY study : Galie N et al. Lancet 2008 ; 371 : 2093 – 100.

xxxxxx