

Recommandé avec accusé de réception

24 novembre 2008

Aptivus[®], tipranavir 250 mg
Dossier de réponse au rapport d'évaluation (dossier réf. 2711.1)

SCS Boehringer Ingelheim
Comm.V
Governmental Affairs Department

Mesdames,
Messieurs,

En réponse à votre courrier du 05.11.2008 (réf. 155-2711.1-SF-67581), nous vous transmettons en annexe nos commentaires relatifs au rapport d'évaluation rédigé par les experts sur le dossier de révision individuelle de notre spécialité Aptivus[®].

Vos réf.
-
Nos réf.
cd 020/08

Catherine DRUEZ
Tél +32(0)2/773.34.17
Fax +32(0)2/773.33.00
E-Mail catherine.druez@
boehringer-ingelheim.com

Vesalius Science Park
Avenue Ariane 16
B - 1200 Bruxelles
Tél +32(0)2/773.33.11
Fax +32(0)2/773.33.00
www.boehringer-ingelheim.be

RPM Bruxelles
TVA BE 0435.953.632

Rapport d'évaluation de la révision individuelle d'Aptivus® : commentaires

1. Paragraphe 3.1.2.1.: Résultats : données de tolérance et de résistance

"Les données ne précisent pas si tous les patients étaient bien résistants/intolérants à au moins 3 autres inhibiteurs des protéases dont le lopinavir".

Les données de tolérance demandées dans le cadre de la révision de l'Aptivus® concernent la combinaison antirétrovirale prise immédiatement avant celle contenant l'Aptivus®. Les données relatives aux combinaisons thérapeutiques antérieures ne sont pas disponibles car elles n'ont pas été récoltées dans le cadre du projet de révision.

Au moment de l'initiation de l'Aptivus®, 88% des patients étaient infectés par un virus résistant à ≥ 3 inhibiteurs de la protéase. Parmi ceux-ci, le virus était résistant au lopinavir chez 44% (n=11), partiellement sensible chez 40% et sensible chez 16 % des patients.

2. Paragraphe 3.1.1.3.: Discussion et paragraphe 3.1.1.4.: Conclusion : usage de l'enfuvirtide

Paragraphe 3.1.1.3. : *"En cours d'observation de traitement par le tipranavir, maintien des modifications de traitement à l'initiation du tipranavir, sauf une diminution pour l'enfuvirtide + ajout dans 10% des cas environ du raltégravir.
..... Donc pas d'économie enregistrée sur le recours à l'enfuvirtide ni à d'autres antirétroviraux récents lors de l'initiation du tipranavir".*

Paragraphe 3.1.1.4. : *"L'introduction de l'Aptivus® dans l'arsenal thérapeutique n'a pas amené un moindre recours à l'enfuvirtide ...".*

Le rapport du projet de révision de l'Aptivus® précise que l'usage à l'enfuvirtide a légèrement diminué entre l'initiation de l'Aptivus® et la dernière visite, passant de 53,5% (n=15) à 43% des patients (n=12). Cette diminution de l'administration de l'enfuvirtide est expliquée par la mise à disposition de nouveaux médicaments comme le maraviroc et le raltégravir dont l'administration est plus aisée. Les données IMS disponibles confirment que le recours à l'enfuvirtide est en baisse par rapport aux prévisions faites dans le dossier original d'admission.

Une économie sur le recours à l'enfuvirtide a ainsi pu être réalisée. En effet, au moment du dépôt du dossier de demande d'admission au remboursement en février 2006, l'arrivée de ces nouvelles molécules de même que leur impact sur le traitement des patients infectés par le VIH n'était pas prévisible.

3. Paragraphe 3.1.1.4.: Conclusions : polythérapie

"L'introduction de l'Aptivus® dans l'arsenal ... s'est accompagné d'un recours accru à une polythérapie (≥5 médicaments) incluant les nouveaux antirétroviraux les plus nouveaux (et les plus chers).

Il est exact que le recours à une polythérapie s'est accru, comme le montre les données décrites dans le rapport du projet de révision de l'Aptivus®.

En voici les raisons :

- Comme mentionné dans le rapport d'évaluation de la révision individuelle (cfr. page 7), l'Aptivus® est utilisé à un stade plus avancé de la maladie qu'initialement prévu. Cela signifie que le virus des patients est multi-résistant et que la plupart des médicaments issus des trois plus anciennes classes¹ de médicaments antirétroviraux ne sont donc plus actifs. Dès lors, le recours à des molécules actives issues de nouvelles classes thérapeutiques s'avère indispensable.
- Les recommandations relatives à la prise en charge et au traitement des patients infectés par le VIH ont évolué depuis le dépôt du dossier de demande d'admission au remboursement de l'Aptivus® en février 2006. Chez les patients expérimentés avec un virus multi-résistant, il est actuellement recommandé d'inclure dans la combinaison thérapeutique non plus deux mais trois médicaments actifs issus de classes non encore utilisées, c'est-à-dire issues des nouvelles classes thérapeutiques en plus du « backbone » afin d'obtenir une charge virale indétectable. Ces nouvelles recommandations expliquent l'augmentation du nombre total de médicaments antirétroviraux inclus dans les associations thérapeutiques prescrites aux patients expérimentés (N. Clumeck, 2008 et DHHS guidelines 2008).

4. Paragraphe 3.1.7.: Documentation sur l'évolution des coûts

"Ce montant avancé par la firme, semble une sous-estimation très importante des sommes remboursées pour les traitements des patients infectés par le VIH et prétraités. ... En reprenant dans Pharmanet les données pour les patients prenant un des antirétroviraux réservés aux patients prétraités et en échec thérapeutique, nous identifions 697 patients supposés 'résistants'".

L'Aptivus® (...) est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 (...) chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de la protéase (cfr. SPC). Les modalités de remboursement de l'Aptivus® stipulent notamment que les patients bénéficiaires doivent également présenter soit un virus résistant, soit un virus à sensibilité diminuée, soit une intolérance à au moins trois autres inhibiteurs de la protéase (dont le lopinavir).

Les patients qui répondent à ces critères sont des patients dits "expérimentés", c'est-à-dire traités après minimum deux échecs thérapeutiques. Sur base des données de la cohorte

¹ Les inhibiteurs nucléosidiques/nucléotidiques de la transcriptase inverse, les inhibiteurs non-nucléosidiques de la transcriptase inverse et les inhibiteurs de la protéase

de patients suivis à l'hôpital Saint Pierre, ce nombre de patients expérimentés s'élèverait à 130 patients en Belgique. En effet, le nombre de patients multirésistants en échec thérapeutique ou avec une charge virale indétectable est de plus en plus faible, conséquence directe d'une part, de la mise à disposition de nouvelles molécules dans les classes thérapeutiques existantes ainsi que de nouvelles classes thérapeutiques et d'autre part, de la réalisation de tests de résistance génotypique qui permettent d'optimiser le choix des traitements.

Les données mentionnées dans le rapport d'évaluation font référence aux patients "prétraités". Cette population de patients est bien entendu beaucoup plus large que la population de patients expérimentés. En effet, la population de patients prétraités comprend tous les patients ayant déjà reçu une combinaison thérapeutique; ces patients sont donc beaucoup plus nombreux que la population de patients dits "expérimentés".

Dès lors, les données de coûts mentionnées dans le dossier de révision individuelle ont été calculées pour la population cible de l'Aptivus® et non pour l'ensemble de la population de patients prétraités en Belgique.

5. Paragraphe 4: Conclusion

* Intérêt de la spécialité dans la pratique médicale:

"La mise à disposition de nouveaux antirétroviraux a modifié le recours initialement prévu pour le tipranavir".

Nous souhaitons préciser que la mise à disposition de ces nouveaux médicaments antirétroviraux a retardé ou remplacé le recours au tipranavir comme le confirment d'une part, les données de traitement des patients de la cohorte de Saint Pierre et, d'autre part, les données de vente des spécialités concernées.

* Budget:

"... Un surcoût global est net au vu de l'association avec l'enfuvirtide et/ou de nouveaux antirétroviraux".

Outre le commentaire détaillé ci-dessus (voir point 4), nous souhaitons également mentionner que l'évaluation des données de coût, telle que détaillée dans le dossier original de demande d'admission, ne pouvait évidemment pas tenir compte des nouveaux médicaments antirétroviraux qui seraient introduits après l'admission au remboursement de l'Aptivus® car ni les indications de ces nouvelles molécules ni leurs modalités de remboursement (en autres leur base de remboursement) n'étaient connues au moment du dépôt du dossier original de demande d'admission.