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

Remarque importante à la fin de la réponse du demandeur
Citation :
« Parmi l'ensemble de l'information reprise dans le rapport J60 et sa réponse, nous désirons que les informations suivantes soient considérées comme confidentielles et ne figurent pas sur le site de l'INAMI:

Dans le rapport J60:
- page 31 jusqu'à la page 41: les chapitres 3.4 (Analyse méthodologique des données pharmaco-économiques) et 3.5 (Incidence budgétaire)
- page 44: conclusions sur la pharmaco-économie et le budget

Dans notre réponse:
- page 2-3: commentaires sur l'incidence budgétaire
- la réponse aux questions 1-4 concernant la pharmaco-économie »

fin de citation.

Dans ***ses commentaires*** le demandeur souhaite qu'on souligne que
- la classe 1 a été attribuée non seulement lors de la première demande mais également lors de la seconde demande du remboursement.
- la place du bevacizumab est reconnue dans les recommandations internationales
- dans ce dossier (contrairement aux dossiers précédents)
    - le modèle pharmaco-économique tient compte d'un stopping rule pour les patients Avastin ayant une maladie stable à 12 semaines de traitement.
    - le modèle pharmaco-économique de la nouvelle demande est un modèle du type "aire sous la courbe" qui permet d'utiliser les données réelles de survie sans progression et de survie globale de la période totale du follow-up de l'étude ← → le modèle pharmaco-économique des dossiers précédent était un modèle de Markov basé uniquement sur les bénéfices en terme de survie sans progression. Ce modèle ne tenait pas compte des données de survie globale.

Le demandeur maintient son estimation de l'impact budgétaire et estime que notre estimation comme élaborée dans le rapport J 60 est irréaliste pour les raisons suivantes :

1. L'adoption d'un nouveau traitement se passe toujours graduellement tant au niveau des médecins qu'au niveau des patients qu'ils choisissent de traiter. Ceci est illustré par une étude de marché dans les 4 grands pays européens suivants: la France, l'Espagne, l'Allemagne et l'Italie :

2. Une deuxième raison pour laquelle la prescription d'Avastin en association avec un schéma à base d'irinotécan ne se fera pas chez tous les patients est l'enregistrement probable de la spécialité Erbitux® en Europe comme traitement de première ligne. Une partie des patients éligibles pour un traitement avec Avastin pourrait donc être traitée par Erbitux®.

3. Une troisième raison repose sur le fait que plusieurs études cliniques étudiant d'autres thérapies ciblées en première ligne sont en phase de recrutement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastasé

Notre commentaire
Il nous parait utile de maintenir notre estimation à coté de l'estimation par la firme
En effet, il est fort probable que les médecins vont introduire Avastin très vite vu qu'ils attendent déjà longtemps le remboursement de ce médicament qui est entre temps très bien connu dans la communauté des oncologues et même chez les patients.
La situation particulière de la Belgique où le remboursement serait limité à la première ligne en combinaison avec l'irinotécan résultera probablement en un remplacement de FOLFOX par FOLFIRI justement pour permettre d'administrer l'Avastin. En effet à l'heure actuelle les combinaisons avec irinotécan sont utilisées chez 24 % des patients. La possibilité de combiner l'irinotécan à l'Avastin, une molécule tant attendue par les cliniciens, augmentera très probablement l'usage de ces combinaisons.
En plus, l'Erbitux, dont le mécanisme d'action est différent du mécanisme d'action du mécanisme d'action de l'Avastin, reste toujours remboursable après l'échec de l'Avastin et finalement le remboursement de l'Erbitux sera probablement limité aux patients ayant un KRAS wild type.
Le maintien de notre hypothèse concernant l'incidence budgétaire nous parait donc tout à fait justifié. D'ailleurs, les chiffres de la firme sont également mentionnés aussi bien dans le rapport J60 que dans cette proposition provisoire.

Réponses aux questions

Question 1: Nous vous demandons de nous fournir le rapport pharmaco-économique intégral ainsi que le modèle utilisé.
La firme a transmis le CD ci-joint sous condition que l'INAMI ne divulge pas ce modèle à des tiers ou ne partage pas de l'information provenant de ce modèle avec des tiers sans l'accord au préalable et par écrit de Roche Belgique.

Question 2: Est-ce que l'on a utilisé le même modèle que dans le dossier 1878? Si non, quel est le coût par Qaly et par année de vie gagnée selon le modèle actuel si on n'applique pas "le stopping rule" ?

Le modèle utilisé dans le cadre de ce dossier est d'un autre type que le modèle utilisé dans le cadre du dossier 1878, comme expliqué ci-dessus. Le modèle utilisé dans le cadre du dossier 1878 était un modèle de Markov avec des données de survie obtenues par une extrapolation des données de survie sans progression, et ne prenait donc pas en compte tous les avantages d'Avastin.
Le modèle utilisé dans le dossier actuel tient aussi compte d'un "stopping rule" pour les patients avec une stabilisation de la maladie à 12 semaines. Le "stopping rule" fut également utilisé dans la seconde demande de remboursement d' Erbitux dans le cancer colorectal métastasé.

Le coût sans "stopping rule" dans le modèle actuel serait indéniablement supérieur à 40.000€/QALY et donc supérieur "à la limite supérieure des ratios coût-efficacité considérée comme acceptable se situant entre 35 et 40.000€". La base de données alimentant le modèle repose sur des hypothèses liées au "stopping rule". De ce fait, ce modèle ne peut pas être utilisé pour calculer un coût/QALY sans "stopping rule".

Notre commentaire
Il sera donc très important de veiller à l'exécution du stopping rule par les médecins qui sont habitués à continuer un traitement jusqu'à progression de la maladie.

Question 3: Comment peut-on expliquer que le coût moyen pour le traitement par IFL dans ce dossier est de xxxxx€ (p. 56 du dossier) versus xxxxx€ dans le dossier 1878 (votre réponse au rapport J60 du dossier 1878) et que le coût moyen pour le traitement par IFL + Avastin de ce dossier-ci est de xxxxx € versus xxxxx € dans le dossier 1878?

Il y a deux grandes différences à observer entre les coûts pris en compte dans le dossier 1878 et le dossier actuel:

1. Dans le dossier 1878, on avait compté par cycle de 6 semaines 4 journées d'hospitalisation pour le bras IFL et 5 journées par cycle pour le bras Avastin + IFL. Le coût d'une journée d'hospitalisation était estimé à 400 €. Dans le dossier actuel, on a pris en compte une journée à l'hôpital de jour par administration de IFL ou d'Avastin plus IFL. Le coût d'une journée à l'hôpital de jour est estimé à 150€. Cette approche reflète mieux la réalité.
2. Dans le dossier actuel, nous avons tenu compte d'un "stopping rule" pour les patients avec une stabilisation de la maladie à la semaine 12.

Notre commentaire
D'accord.

Question 4: Quelle est la motivation pour utiliser 2% comme discount pour le coût d'une neutropénie fébrile et 1.5% pour les autres effets secondaires?

Les coûts de la neutropénie fébrile sont basés sur une étude belge du Professeur R. Crott effectuée en 1990. Les coûts liés aux autres effets secondaires émanent des données de la Cellule Technique de l'INAMI et sont relatifs à l'année 2004. Etant donné que la période considérée pour les coûts de la neutropénie fébrile est plus éloignée dans le temps et avec des taux d'inflation supérieurs à ceux observés de 2004 à 2007, on a utilisé un taux d'indexation de 2% pour le coût de la neutropénie soit 0.5% en plus que le taux d'indexation pour les autres effets secondaires.

Notre commentaire
D'accord

Question 5: Comment peut-on expliquer que dans l'étude clé la réponse globale était de 44% et que dans le modèle 77% des patients continuent le traitement au-delà des 3 mois? Logiquement, le taux de réponse après 3 mois devrait être ≤ 44%.

Il n'est pas correct de conclure que 77% des patients continuent le traitement au-delà des 3 mois. D'autre part, le taux de réponse après 3 mois est d'environ 44%.
En effet, à la semaine 12, les patients peuvent être répartis comme suit :

- 38.6% des patients présentent une maladie stable soit
- 17% des patients présentent une maladie progressive à 12 semaines (article de Grothey). Ces patients arrêtent le traitement selon le protocole de l'étude.
- Au total environ 44% des patients continuent le traitement après 12 semaines (100% - 38.6% -17%).

Notre commentaire
D'accord

Question 6: Quel serait l'ICER dans le contexte d'un traitement par FOLFIRI, ce qui serait fort probablement le schéma utilisé en cas de remboursement? Le schéma FOLFIRI est associé à une survie sans progression plus longue que le schéma IFL. Ne faut-il pas tenir compte d'un nombre d'administrations plus élevé d'Avastin si on l'associe à un schéma plus efficace?

L'étude de Fuchs montre qu'il n'y a pas de différence significative dans le temps jusqu'à la progression entre IFL plus Avastin et FOLFIRI plus Avastin. Par contre, il y a une différence significative entre les deux bras de traitement au niveau de la survie globale, qui est de 19.2 mois avec IFL plus Avastin versus 28 mois avec FOLFIRI plus Avastin, p=0.037. Ceci signifie que la durée d'administration d'Avastin n'est pas significativement différente si on donne IFL plus Avastin ou FOLFIRI plus Avastin.
Pour chiffrer exactement la valeur de l'ICER dans le contexte d'un traitement par FOLFIRI, une nouvelle modélisation serait nécessaire. Néanmoins pour fournir une valeur approximative, nous avons fait varier la survie et les coûts de la chimiothérapie dans le tableau avec les résultats dans le modèle fourni.
1. La survie (mean life years): l'article de Fuchs de 2008 montre que la survie est 46% plus élevée si on compare Avastin plus FOLFIRI (28 mois) versus Avastin plus IFL (19.2 mois). Pour la survie dans le bras de référence, la différence est de 31% entre FOLFIRI (23.1 mois) et IFL (17.6 mois)
2. Les coûts de la chimiothérapie: les doses d'irinotécan, d'acide folinique et de 5-FU sont plus élevées par m² dans le schéma FOLFIRI comparé au schéma IFL. Le coût pour un traitement de 6 semaines serait environ 38% plus cher, aussi bien pour la chimiothérapie dans le bras avec Avastin que pour la chimiothérapie dans le bras sans Avastin.
En augmentant la survie et les coûts de la chimiothérapie suivant les pourcentages mentionnés ci-dessus, dans le tableau des résultats du modèle fourni, on obtient une estimation pour le coût par année de vie gagnée (avec le "stopping rule") de 15 455 € si Avastin est donné en association avec un schéma FOLFIRI au lieu d'un schéma IFL.
Des résultats plus rigoureux nécessiteraient une modélisation adéquate.

<u>Notre commentaire</u>
D'accord

Question 7: La publication par Grothey démontre que le gain en termes de survie globale n'est pas limité aux patients qui répondent au traitement.

a. Comment motivez-vous le "stopping rule" après 12 semaines scientifiquement ?

Il est vrai que le bénéfice clinique attribuable à Avastin en termes de survie globale et de survie sans progression est observé également chez les patients présentant une stabilisation de la maladie mais basé sur l'analyse rétrospective de Grothey, le bénéfice en terme de survie est moins grand pour les patients avec une stabilisation de la maladie, hazard ratio de 0.86 (p=0.3212) que pour les répondeurs, hazard ratio de 0.6 (p=0.0136).

Nous motivons la mise en place d'un stopping rule après 12 semaines par le souhait de rendre un traitement par Avastin accessible à certains patients plutôt qu'à aucun patient.

Cette motivation fut également mentionnée lors de l'octroi du remboursement d'Erbitux dans le cadre de la seconde demande d'admission au remboursement de cette spécialité dans le cancer colorectal métastasé.

La mise en place d'un stopping rule fut soumise à l'avis des experts cliniciens, qui regrettent de ne pas avoir Avastin dans leur arsenal thérapeutique et qui préfèrent l'avoir pour certains patients plutôt que pour aucun patient.

Notre commentaire
D'accord

b. L'exemple d'autres molécules suggère que le "stopping rule" n'est pas toujours appliqué par les cliniciens. Comment comptez-vous enforcer un tel "stopping rule" dans le cas échéant ?

Les critères de remboursement liés au "stopping rule" sont mesurables et vérifiables.

Notre commentaire
Ceci est effectivement vrai en théorie. Reste à voir la réalité.

Question 8 . a. Pourquoi ne demandez-vous pas le remboursement pour toutes les indications d'Avastin ?

La motivation de ce choix repose sur le fait que le remboursement d'Avastin dans l'indication 'cancer colorectal métastasé' fut refusé à deux reprises (décisions ministérielles des 9/1/2006 et 22/6/2007) en raison 'du coût élevé …par QALY gagné' et que c'est à cette objection de la CRM que nous avons voulu répondre en priorité.

Question 8 . b. Quelle serait votre attitude au niveau du prix au cas où des différentes indications seraient remboursées consécutivement ?

Les prix proposés dans le cadre de cette nouvelle demande de remboursement correspondent aux prix les plus bas de l'Union Européenne. Au cas où d'autres indications seraient remboursées consécutivement, notre attitude en matière de prix serait en ligne avec la politique de prix européenne de notre maison-mère et en dialogue avec l'INAMI

Réponse intégrale de la firme

Commentaires

Page 11 - 3. Evaluation - 9ème ligne

A ce niveau du rapport, la confirmation de la reconnaissance de la classe 1 non seulement lors de la première demande mais également lors de la seconde devrait être spécifiée.

Page 13 - Modalités thérapeutiques actuelles et besoins thérapeutiques et sociaux

Cette partie du dossier devrait souligner la place du bevacizumab dans les recommandations internationales (recommandation française de prise en charge du cancer colorectal métastasé, National Comprehensive Cancer Network, Cancer Care Ontario, ESMO guidelines) et nationales (KCE) de traitement.

Page 37 - Remarques - bas de page

La remarque de la CRM relative à l'ICER plus élevé dans le précédent dossier de remboursement devrait être complétée par le fait que:

- la nouvelle demande et par conséquent le modèle pharmaco-économique tient compte d'un stopping rule pour les patients Avastin ayant une maladie stable à 12 semaines de traitement. En plus, le modèle pharmaco-économique de la nouvelle demande est un modèle du type "aire sous la courbe". Il permet d'utiliser les données réelles de survie sans progression et de survie globale de la période totale du follow-up de l'étude. Les courbes sont alors extrapolées au-delà de la période de follow-up sur base d'une fonction mathématique qui utilise également les données existantes de survie sans progression et de survie globale. Ce modèle prend donc en compte tout le bénéfice clinique d'Avastin (à titre d'illustration, la différence entre les médianes de PFS dans les deux bras de l'étude est de 4.4 mois et pour la survie globale est de 4.7 mois. De plus, la publication de l'analyse pharmaco-économique d'Avastin reprise par NICE utilise également un tel modèle développé par l'université de Sheffield (Tappenden et al, European Journal of Cancer 2007, doi:10.1016/j.ejca.2007.08.017).

- Le modèle pharmaco-économique du dossier précédent était un modèle de Markov basé uniquement sur les bénéfices en terme de survie sans progression. Ce modèle ne tenait pas compte des données de survie globale. En effet, ces dernières étaient calculées à partir de la survie sans progression en appliquant un même risque de décès à chaque patient ayant progressé, et ceci indépendamment du moment de la progression (précocement ou tardivement dans le traitement) et indépendamment du bras de l'étude (même risque de décès dans les bras Avastin et comparateur). Ce modèle ne prenait donc pas en compte l'ensemble du bénéfice clinique d'Avastin, rapporté dans l'étude clinique publiée par Hurwitz et al. Le modèle ne tenait pas compte non plus d'un stopping rule.

Page 40 - Commentaires de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée de la firme

Le premier commentaire repris sous cette rubrique stipule:

" Il est évidemment difficile de prévoir la pénétration du marché. Il nous paraît néanmoins fort probable que le nombre de patients susceptibles d'être traités par Avastin soit plus élevé: il nous paraît fort probable que tous les patients qui reçoivent la combinaison irinotécan + FU et qui n'ont pas de contre-indications, vont recevoir Avastin puisqu'il n y a pas d'autres molécules de ce type disponibles. On doit donc tenir compte de la possibilité que la population cible soit plus élevée:

	1ière année		*2ème*	*3ème*
Nr de pts traités par irinotécan en 1ière ligne	*736*	*968*	*1261*	
Moins 20% des pts ayant une contra-indication				
Restent		*588*	*744*	*1008*
Impact Budgétaire	*12.479.845€*	*15.790.825€*	*21.394.021€"*	

Sur base de ce tableau, il apparaît que l'estimation de la part de marché d'Avastin par l'expert est donc égale à 100% des patients éligibles, ce qui ne pourra correspondre à la réalité pour les 3 motifs suivants:

1. L'adoption d'un nouveau traitement par les médecins ne se fait jamais immédiatement. Cela se passe toujours graduellement tant au niveau des médecins qu'au niveau des patients qu'ils choisissent de traiter. Ceci est illustré par une étude de marché dans les 4 grands pays européens suivants: la France, l'Espagne, l'Allemagne et l'Italie dans lesquels Avastin est sur le marché depuis janvier 2005. Les patients participant à une étude clinique étaient exclus de cette étude de marché. L'irinotécan était toujours administré avec un schéma infusionnel de 5-FU (FOLFIRI), le schéma IFL n'était pas utilisé.

   Ces chiffres sont en ligne avec les parts de marché estimées dans notre demande actuelle.

   Ces données sont confidentielles et nous demandons qu'elles ne soient pas reprises dans une publication éventuelle sur le site de l'INAMI.

2. Une deuxième raison pour laquelle la prescription d'Avastin en association avec un schéma à base d'irinotécan ne se fera pas chez tous les patients est l'enregistrement probable de la spécialité Erbitux® en Europe, en juin 2008, comme traitement de première ligne en combinaison avec les schémas basés sur irinotécan et 5-FU sur base de l'étude CRYSTAL (Van Cutsem et al, ASCO 2007, Abstract 4000). Il est donc possible que cette spécialité soit remboursée à partir du 3ème trimestre de 2009. Une partie des patients éligibles pour un traitement avec Avastin pourrait donc être traitée par Erbitux®.

3. Une troisième raison repose sur le fait que plusieures études cliniques étudiant d'autres thérapies ciblées en première ligne sont en phase de recrutement chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastasé. Voir www.clinicaltrials.gov.

   En conclusion, nous pensons que la part de marché estimée dans le rapport jour 60 (100%) est irréaliste. Par conséquent, nous demandons à la CRM de bien vouloir reprendre nos estimations budgétaires à savoir :

Nombre de patients traités avec Avastin	236	387	555
_____	xxx	xxx	xxx
Impact budgétaire du point de vue de l'INAMI (€)	5.008.918	8.213.776	11.779.446

Réponses aux questions

Question 1: Nous vous demandons de nous fournir le rapport pharmaco-économique intégral ainsi que le modèle utilisé.

Sur le CD ci-joint vous trouverez le modèle pharmaco-économique utilisé dans le cadre de ce dossier.
Le modèle pharmaco-économique fut développé par notre maison-mère à Bâle et adapté localement avec les coûts belges. Il ne peut pas être distribué à des tiers sans l'accord du responsable de l'unité de pharmaco-économie de notre maison-mère. Nous avons obtenu l'accord de transmettre ce modèle au secrétariat de la CRM dans le cadre de l'évaluation de notre demande de remboursement sous condition que l'INAMI ne divulge pas ce modèle à des tiers ou ne partage pas de l'information provenant de ce modèle avec des tiers sans l'accord au préalable et par écrit de Roche Belgique.

Question 2: Est-ce que l'on a utilisé le même modèle que dans le dossier 1878? Si non, quel est le coût par Qaly et par année de vie gagnée selon le modèle actuel si on n'applique pas "le stopping rule" ?

Le modèle utilisé dans le cadre de ce dossier est d'un autre type que le modèle utilisé dans le cadre du dossier 1878, comme expliqué ci-dessus dans notre réponse sur la remarque de la CRM à la page 37 du rapport J60. Le modèle utilisé dans le dossier présent est un modèle aire sous la courbe, un modèle basé sur les données réelles de survie et de survie sans progression de l'étude. Le modèle utilisé dans le cadre du dossier 1878 était un modèle de Markov avec des données de survie obtenues par une extrapolation des données de survie sans progression, et ne prenait donc pas en compte tous les avantages d'Avastin. Le modèle utilisé dans le dossier actuel tient aussi compte d'un "stopping rule" pour les patients avec une stabilisation de la maladie à 12 semaines. Le "stopping rule" fut également utilisé dans la seconde demande de remboursement d' Erbitux dans le cancer colorectal métastasé.

Le coût sans "stopping rule" dans le modèle actuel serait indéniablement supérieur à 40.000€/QALY et donc supérieur *"à la limite supérieure des ratios coût-efficacité considérée comme acceptable se situant entre 35 et 40.000€"* (décision relative au remboursement d'Avastin réf. 155-1350.2-KV-43153 déc.2005). La base de données alimentant le modèle repose sur des hypothèses liées au "stopping rule". De ce fait, ce modèle ne peut pas être utilisé pour calculer un coût/QALY sans "stopping rule".

Question 3: Comment peut-on expliquer que le coût moyen pour le traitement par IFL dans ce dossier est de xxxxx€ (p. 56 du dossier) versus xxxxx€ dans le dossier 1878 (votre réponse au rapport J60 du dossier 1878) et que le coût moyen pour le traitement par IFL + Avastin de ce dossier-ci est de xxxxx € versus xxxxx € dans le dossier 1878?

Il y a deux grandes différences à observer entre les coûts pris en compte dans le dossier 1878 et le dossier actuel:

1. Dans le dossier 1878, nous avions compté par cycle de 6 semaines 4 journées d'hospitalisation pour le bras IFL et 5 journées par cycle pour le bras Avastin + IFL. Le coût d'une journée d'hospitalisation était estimé à 400 €. Dans le dossier actuel, nous avons pris en compte une journée à l'hôpital de jour par administration de IFL ou d'Avastin plus IFL.
   Le coût d'une journée à l'hôpital de jour est estimé à 150€. Cette approche reflète mieux la réalité.
2. Dans le dossier actuel, nous avons tenu compte d'un "stopping rule" pour les patients avec une stabilisation de la maladie à la semaine 12.

Question 4: Quelle est la motivation pour utiliser 2% comme discount pour le coût d'une neutropénie fébrile et 1.5% pour les autres effets secondaires?

Les coûts de la neutropénie fébrile sont basés sur une étude belge du Professeur R. Crott effectuée en 1990. Les coûts liés aux autres effets secondaires émanent des données de la Cellule Technique de l'INAMI et sont relatifs à l'année 2004. Etant donné que la période considérée pour les coûts de la neutropénie fébrile est plus éloignée dans le temps et avec des taux d'inflation supérieurs à ceux observés de 2004 à 2007, nous avons utilisé un taux d'indexation de 2% pour le coût de la neutropénie soit 0.5% en plus que le taux d'indexation pour les autres effets secondaires.

Les réponses aux questions 1 à 4 sont confidentielles et nous demandons qu'elles ne soient pas reprises dans une publication éventuelle sur le site de l'INAMI.

Question 5: Comment peut-on expliquer que dans l'étude clé la réponse globale était de 44% et que dans le modèle 77% des patients continuent le traitement au-delà des 3 mois? Logiquement, le taux de réponse après 3 mois devrait être ≤ 44%.

Il n'est pas correct de conclure que 77% des patients continuent le traitement au-delà des 3 mois. D'autre part, le taux de réponse après 3 mois est d'environ 44%.

En effet, à la semaine 12, les patients peuvent être répartis comme suit :

- 38.6% des patients présentent une maladie stable soit

  Ce pourcentage de 38.6% peut être calculé sur base des chiffres de la publication de Grothey (référence 41 du rapport jour 60 - Grothey et al, JCO 2008, Jan 10, 26 (2), 183-189 : tableau 2 sur la page 185).

- 17% des patients présentent une maladie progressive à 12 semaines (article de Grothey). Ces patients arrêtent le traitement selon le protocole de l'étude.

Au total environ 44% des patients continuent le traitement après 12 semaines (100% - 38.6% -17%).

Question 6: Quel serait l' ICER dans le contexte d'un traitement par FOLFIRI, ce qui serait fort probablement le schéma utilisé en cas de remboursement? Le schéma FOLFIRI est associé à une survie sans progression plus longue que le schéma IFL. Ne faut-il pas tenir compte d'un nombre d'administrations plus élevé d'Avastin si on l'associe à un schéma plus efficace?

L'étude de Fuchs (référence 42 dans le rapport jour 60, Fuchs et al, JCO 2008, Feb 1; 26 (4), 689-690, et Fuchs et al, JCO 2007, Oct 20;25 (30), 4779-4786) montre qu'il n'y a pas de différence significative dans le temps jusqu'à la progression entre IFL plus Avastin et FOLFIRI plus Avastin. Par contre, il y a une différence significative entre les deux bras de traitement au niveau de la survie globale, qui est de 19.2 mois avec IFL plus Avastin versus 28 mois avec FOLFIRI plus Avastin, p=0.037. Ceci signifie que la durée d'administration d'Avastin n'est pas significativement différente si on donne IFL plus Avastin ou FOLFIRI plus Avastin. En effet, la notice spécifie : "Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à la progression de la maladie sous-jacente." La survie est cependant plus longue. La combinaison d'une survie plus longue et d'une durée d'administration identique résulte en un coût moindre par année de vie gagnée.

Pour chiffrer exactement la valeur de l'ICER dans le contexte d'un traitement par FOLFIRI, une nouvelle modélisation serait nécessaire. Néanmoins pour fournir une valeur approximative, nous avons fait varier la survie et les coûts de la chimiothérapie dans le tableau avec les résultats dans le modèle fourni.

1. La survie (mean life years): l' article de Fuchs de 2008 (Fuchs et al, JCO 2008, Vol 26, 4, Feb 1 p 689-690) montre que la survie est 46% plus élevée si on compare Avastin plus FOLFIRI (28 mois) versus Avastin plus IFL (19.2 mois). Pour la survie dans le bras de référence, la différence est de 31% entre FOLFIRI (23.1 mois) et IFL (17.6 mois) (Fuchs et al, JCO 2007, Vol 25,30,Oct 20 p 4779-4786).

Median survival	**IFL + Avastin**	**IFL**	**p**
Hurwitz et al, NEJM 2004	20,3months	15,6 months	p<0,001
Median survival	**FOLFIRI + Avastin**	**IFL + Avastin**	**p**
Fuchs et al, JCO 2008	28,0 months	19,2 months	p= 0,037

2. Les coûts de la chimiothérapie: les doses d'irinotécan, d'acide folinique et de 5-FU sont plus élevées par m² dans le schéma FOLFIRI comparé au schéma IFL. Le coût pour un traitement de 6 semaines serait environ 38% plus cher, aussibien pour la chimiothérapie dans le bras avec Avastin que pour la chimiothérapie dans le bras sans Avastin.

En augmentant la survie et les coûts de la chimiothérapie suivant les pourcentages mentionnés ci-dessus, dans le tableau des résultats du modèle fourni, on obtient une estimation pour le coût par année de vie gagnée (avec le "stopping rule") de 15 455 € si Avastin est donné en association avec un schéma FOLFIRI au lieu d'un schéma IFL.
Des résultats plus rigoureux nécessiteraient une modélisation adéquate.
La survie médiane de 28 mois obtenue avec Avastin en association avec le schéma infusionnel FOLFIRI, illustre bien l'augmentation progressive de la survie médiane observée ces 20 dernières années dans le cancer colorectal métastasé (voir ci-dessous) .

Question 7: La publication par Grothey démontre que le gain en termes de survie globale n'est pas limité aux patients qui répondent au traitement.

a. Comment motivez-vous le "stopping rule" après 12 semaines scientifiquement ?

Il est vrai que le bénéfice clinique attribuable à Avastin en termes de survie globale et de survie sans progression est observé également chez les patients présentant une stabilisation de la maladie mais basé sur l'analyse rétrospective de Grothey, le bénéfice en terme de survie est moins grand pour les patients avec une stabilisation de la maladie, hazard ratio de 0.86 (p=0.3212) que pour les répondeurs, hazard ratio de 0.6 (p=0.0136).

Nous motivons la mise en place d'un stopping rule après 12 semaines par le souhait de rendre un traitement par Avastin accessible à certains patients plutôt qu'à aucun patient.

Cette motivation fut également mentionnée lors de l'octroi du remboursement d'Erbitux dans le cadre de la seconde demande d'admission au remboursement de cette spécialité dans le cancer colorectal métastasé.

La mise en place d'un stopping rule fut soumise à l'avis des experts cliniciens, qui regrettent de ne pas avoir Avastin dans leur arsenal thérapeutique et qui préfèrent l'avoir pour certains patients plutôt que pour aucun patient.

b. L'exemple d'autres molécules suggère que le "stopping rule" n'est pas toujours appliqué par les cliniciens. Comment comptez-vous enforcer un tel "stopping rule" dans le cas échéant ?

Les critères de remboursement liés au "stopping rule" que nous avons proposés sont mesurables et vérifiables:

- Une réévaluation de la maladie doit être effectuée au cours de la 12ème semaine. Si le CT-scan ou l'IRM ne montre pas une diminution de la masse tumorale correspondant au moins à la définition d'une réponse partielle, le traitement doit être arrêté (définition selon les critères RECIST d'une réponse partielle : diminution de 30 % ou plus de la somme des plus grands diamètres de toutes les lésions de référence par rapport à la valeur de cette somme avant traitement).

- Le remboursement est conditionné par la fourniture au pharmacien hospitalier concerné, préalablement à chaque facturation en tiers payant, d'un formulaire standardisé, dont le modèle est repris à l'annexe A du paragraphe ayant trait aux critères de remboursement.
- Ce formulaire doit être complété, daté et signé par le gastro-entérologue ayant une compétence particulière en oncologie ou le médecin spécialiste en oncologie médicale qui est responsable du traitement.
- En complétant ainsi ce formulaire aux rubriques ad hoc, le médecin spécialiste susvisé mentionne e.a. si le patient répond aux critères requis lorsqu'il s'agit de poursuivre le traitement au-delà de la 12ème semaine (confirmation par imagerie médicale d'une réponse complète ou partielle).
- Le médecin spécialiste s'engage également à tenir à la disposition du médecin-conseil les éléments de preuve confirmant les éléments attestés.
- Il s'engage aussi à arrêter le traitement en cas d'absence de réponse tumorale partielle après 12 semaines de traitement.
- Enfin, il atteste disposer du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) marquant l'accord pour le traitement pour lequel le remboursement est demandé.

Dans l'article 12 de l'Arrêté Royal fixant les normes auxquelles le programme de soins de base en oncologie et le programme de soins d'oncologie doivent répondre pour être agréés, est spécifié qu'*à chaque récidive ou progression justifiant l'application d'un nouveau plan de traitement oncologique, …, un nouveau rapport relatif au traitement est rédigé."*
Nous pensons que ceci peut répondre à la question de la CRM d'autant que la disposition du rapport de la consultation oncologique multidisciplinaire (COM) n'est pas requise dans le cas du remboursement de la spécialité Erbitux dans le cancer colorectal métastasé alors qu'un "stopping rule" est également prévu dans ses critères de remboursement.

Question 8 . a. Pourquoi ne demandez-vous pas le remboursement pour toutes les indications d'Avastin ?

Le premier enregistrement d'Avastin fut obtenu le 12 janvier 2005 dans l'indication 'cancer colorectal métastasé'. Depuis cette date, d'autres indications (cancer du sein métastatique, cancer bronchique non à petites cellules, cancer du rein avancé et/ou métastatique) ont été enregistrées par l'EMEA sur base d'études pivotales ayant démontré l'efficacité et la sécurité d'Avastin dans ces indications. Avastin est, par ailleurs, accessible dans la majorité des pays de l'Union Européenne dans ces différentes indications enregistrées. Malgré l'apport clinique d'Avastin dans ces indications, nous n'avons néanmoins pas demandé le remboursement d'Avastin pour ces dernières dans le cadre de ce présent dossier. La motivation de ce choix repose sur le fait que le remboursement d'Avastin dans l'indication 'cancer colorectal métastasé' fut refusé à deux reprises (décisions ministérielles des 9/1/2006 et 22/6/2007) en raison *'du coût élevé …par QALY gagné'* et que c'est à cette objection de la CRM que nous avons voulu répondre en priorité.

Question 8 . b. Quelle serait votre attitude au niveau du prix au cas où des différentes indications seraient remboursées consécutivement ?

Les prix proposés dans le cadre de cette nouvelle demande de remboursement correspondent aux prix les plus bas de l'Union Européenne. Au cas où d'autres indications seraient remboursées consécutivement, notre attitude en matière de prix serait en ligne avec la politique de prix européenne de notre maison-mère et en dialogue avec l'INAMI.

Conformément à votre lettre, nous joignons également une copie de la confirmation des prix du SPF Economie bien que cette dernière vous ait été transmise en date du 8 avril 2008 (notre référence: MNE/ag/2008040702).

Parmi l'ensemble de l'information reprise dans le rapport J60 et sa réponse, nous désirons que les informations suivantes soient considérées comme confidentielles et ne figurent pas sur le site de l'INAMI:

Dans le rapport J60:

- page 31 jusqu'à la page 41: les chapitres 3.4 (Analyse méthodologique des données pharmaco-économiques) et 3.5 (Incidence budgétaire)
- page 44: conclusions sur la pharmaco-économie et le budget

Dans notre réponse:

- page 2-3: commentaires sur l'incidence budgétaire
- la réponse aux questions 1-4 concernant la pharmaco-économie