

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

1. **QUESTION :** *Quels seraient les résultats du modèle en appliquant des taux de résistance dans le même ordre de grandeur que les taux de résistance pour l'entécavir chez des patients à virémie résistante à la lamivudine? (par exemple le taux de résistance plus élevé à l'entécavir en cas d'infections résistantes à la lamivudine).*

La firme ne répond pas à la question posée pour des raisons scientifiques. Selon la firme il ne serait scientifiquement pas valable d'appliquer des taux de résistance plus élevés comme on constate en cas de résistance à la lamivudine.

La firme argumente avec les données publiées de résistance sur deux ans, et l'abstract de Collonno sur 4 ans.

Elle trouve que, dans l'analyse de sensibilité, l'application d'une résistance variée entre 1 et 6% après 5 ans dans le modèle, a fait preuve de la robustesse du modèle pharmaco-économique et donc répète les conclusions en ce qui concerne le coût-effectivité du Baraclude (0.5 mg) vis-à-vis le lamivudine dans le traitement des patients naïfs.

Selon la firme il serait peu probable que de tels taux de résistance soient observés vu la puissance et le mécanisme d'action d'entécavir ainsi que les données cinétiques virales.

EVALUATION

La question a été posée dans le cadre de l'étude pharmaco-économique et plus en particulier dans le cadre de l'incertitude qui existe au niveau du taux de résistance appliqué dans le modèle (combien est peu probable ?).

Il n'existe pas d'évidence au delà de 2 ans au niveau du développement de la résistance pour l'entécavir 0.5 mg. Pourtant, les taux de transition du modèle pharmaco-économique sont dépendants des taux de résistance appliqués.

La question avait comme but justement de voir si, au niveau pharmaco-économique, le résultat reste favorable pour l'entécavir en cas d'une résistance plus élevée.

Les taux entre 1 et 6 % qui ont été appliqués dans l'analyse de sensibilité ont été choisis arbitrairement et pas sur base d'intervalles de confiance autour des taux d'apparition de la résistance. La résistance autour du comparateur (lamivudine) n'a pas été sujet d'une analyse de sensibilité.

Pourtant, dans le rapport jour 60, la suggestion a été faite de ne pas uniquement laisser varier la résistance à l'entécavir dans l'analyse de sensibilité : « Pour mettre en évidence l'incertitude autour de la résistance virale, il faudrait dans l'analyse de sensibilité probabiliste estimer l'intervalle de confiance (distribution) pour chaque année, aussi bien pour la lamivudine que pour l'entécavir (les deux ont leur attribution dans l'incertitude, ce qui n'est pas honoré ici). »

La conclusion est que l'incertitude autour du problème de la résistance reste : est-ce que les taux de résistance pour le Baraclude sont vraiment très faibles ? Est-ce que l'utilisation du Baraclude en première intention va augmenter la résistance virale dans le futur ?

Au niveau pharmaco-économique la question reste : quels seraient les résultats du modèle avec des taux de résistance plus élevés pour l'entécavir ? Est-ce que les résultats du modèle démontreraient encore des arguments pharmaco-économiques ?

La conclusion que le Baraclude 0.5 mg est coût-efficace vis-à-vis d'un traitement à la lamivudine chez des patients naïfs au traitement antiviral ne peut être retenue que si les taux de résistance appliqués dans le modèle sont fiables (tout est basé sur une publication à deux ans et un abstract de Colonna à 4 ans : quid dans le futur ?), ou si on diminue l'incertitude autour de la résistance dans le modèle en appliquant des taux de résistance plus élevées pour le Baraclude et en estimant les intervalles de confiance pour chaque année, aussi bien pour le Baraclude que pour la lamivudine.

2. **Question :** *Selon l'étude IMS, une sélection s'est faite pour les classes ATC L01 (chimiothérapie), J02A (Antifongiques systémiques), L03A (Colony Stimulating Factors) et la classe ATC B03C (Erythropoietin Stimulating Agents). Existe-t-il une base de validation pour cela ? Quelle serait la place médicale des produits L03A et B03C dans le traitement de l'hépatite B ? Comment est-ce que le lien a été fait entre les médicaments et le diagnostic ?*

La firme répond à la question et ajoute un commentaire d'IMS.

EVALUATION :
Cette réponse est claire et acceptée.

3. Calculs dans le scénario de référence de l'étude pharmaco-économique

- **QUESTION :** *Il n'est pas clair si dans le scénario lamivudine suivi de l'adéfovir (en cas de résistance) les coûts de l'adéfovir sont repris. Combien de jours de traitement cela signifierait ? Les chiffres 762.236 Euro et 789.728 Euro sont calculés comment ?*

La firme explique le calcul : Il n'y a pas d'Hepsera dans la première année du modèle, donc pas de problèmes de résistances. Ceci est inhérent à l'évaluation en termes de charge virale et donc du rebond virologique dû à la

résistance à la lamivudine, qui est modélisée de telle sorte qu'elle se produit dès la fin de la première année.

- **QUESTION : Est-ce que les valeurs de la virémie à un an « on treatment » ont été extrapolées à 10 ans « off treatment » ? Plus en particulier, le tableau 6 de l'essai pharmaco-économique nous donne des taux de virémie « off treatment » invraisemblables.**

Tableau 6: Distribution de la cohorte du modèle selon différents taux d'ADN du VHB ramenés à une moyenne sur 10 ans (sur base d'une thérapie antivirale de 1 an)

Taux sérique d'ADN du virus HB (copies/mL)	Patients HCB AgeHB+ naïfs (Etude A1463-022)		Patients HCB AgeHB- naïfs (Etude A1463-027)	
	ETV	LVD	ETV	LVD
<300	11,0%	6,0%	14,8%	11,5%
300-10 ⁴	61,6%	31,5%	36,5%	24,2%
10 ⁴ – 10 ⁵	14,6%	17,9%	27,8%	21,6%
10 ⁵ – 10 ⁶	1,5%	11,8%	20,3%	13,7%
>=10 ⁶	11,3%	32,8%	0,6%	29,0%

Moyenne pour 10 ans, incluant un ajustement pour échec

L'hypothèse est que l'efficacité observée au cours de la première année de traitement est maintenue aussi longtemps que le patient poursuit son traitement

Cette hypothèse est plausible selon la firme, qui prend en considération les données publiées sur le traitement par l'entécavir 0,5 mg sur une période de deux ans (meilleure suppression virologique) et l'abstract de Colonna sur quatre ans.

La répartition des sujets entre les différents taux de charges virales au-delà de la première année après l'arrêt du traitement a été estimée sur base des données de charges virales observées à la semaine 24 après l'arrêt du traitement

Les taux de rebonds virologiques après l'arrêt du traitement (63% pour l'entécavir et 66% pour la lamivudine) ont été utilisés pour calculer les données de rebonds virologiques pour les années 2 à 10.

EVALUATION :

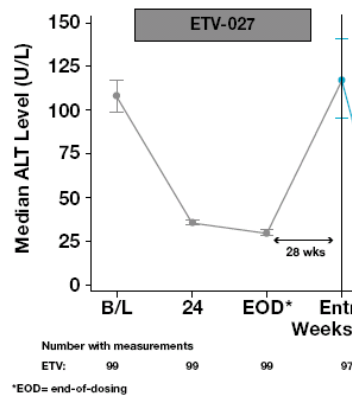
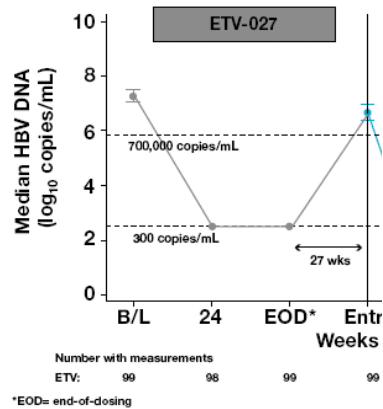
De nouveau on constate que toutes les conclusions au niveau de l'étude pharmaco-économique sont basées sur des hypothèses qui sont basées sur une publication avec des résultats à deux ans et sur l'abstract de Colonna (EASL 2007).

Il n'existe donc pas d'évidence autour du développement de Résistance à l'entécavir au-delà de 2 ans.

Comme dans l'analyse de sensibilité on ne laisse varier la résistance pour le Baraclude qu'entre 1 à 6 % par an, on ne peut pas être convaincu des résultats au long cours, comme modélisé dans ce cas.

Il suffit de regarder le graphique suivant de l'étude ETV-027 qui démontre des résultats cliniques post-treatment

avec le Baraclude. Après l'arrêt du traitement la prolifération du virus redevient importante : ceci n'est pas vraiment ce que le modèle nous donne comme résultats dans le tableau 6 ...



Voir aussi le point 4.5 de la proposition provisoire.

Clarification apportée par la firme sur l'évaluation de l'impact budgétaire.

Le nombre de patients : la firme veut remarquer que le nombre de patients (et par conséquent les estimations de l'impact budgétaire) transmise dans le dossier de demande de remboursement a été surestimée.

D'après les données Farmanet le nombre de patients traités en Belgique serait

Plus bas (685 patients en 2006) qu'initialement estimé.

La firme conclut qu'un budget impact de 287.733 Euro, 576.912 Euro et 796.009 Euro pour l'année 1, l'année 2 et l'année 3 respectivement serait plus réaliste.

Le nombre de patients naïfs qui seront traités :

La firme refuse à dire que les patients actuellement traités par la lamivudine passeraient à l'entécavir 0,5 mg.

Elle remarque que pour les patients non naïfs, comme les patients traités à la lamivudine, un traitement avec l'Hepsera 10 mg ou avec le Baraclude 1 mg est le traitement en cas de résistance à la lamivudine.

La performance dans le marché des produits analogues nucléosidiques :

Il ne faut pas prendre en compte les dépenses pour l'entécavir mais l'impact budgétaire d'une stratégie dominante vis-à-vis des options thérapeutiques existantes, comme souligné dans le rapport pharmaco-économique.

La probabilité de résistance virale au traitement

L'analyse incrémentielle

La firme fait la remarque que dans l'impact budgétaire il faut aussi tenir compte des coûts évités par le Baraclude. L'analyse incrémentielle est importante.

Ainsi, le scénario de non-remboursement de l'entécavir 0,5 mg inclut le coût associé au développement d'une résistance à la lamivudine.

Dans le scénario avec remboursement de l'entécavir 0,5 mg, le coût du traitement par l'adéfovir 10 mg est un **coût « évité »**, car un traitement initié par entécavir 0,5 mg est associé à un pourcentage de rebonds virologiques de moins de 1 %.

EVALUATION:

Les arguments de la société seraient corrects si les incertitudes autour du développement de la résistance à la lamivudine et le Baraclude étaient bien connues et si on acceptait que les patients non naïfs ne passeraient pas au Baraclude.

Pourtant l'incertitude autour de la résistance reste grande et la firme a fait le choix de ne pas appliquer des taux de résistance pour le Baraclude comme suggéré dans la question 1.

La seule certitude est le nombre de patients traités, selon Farmanet.

L'impact budgétaire directement lié au coût du produit est bien calculable.

Les coûts évités, comme dans l'analyse pharmaco-économique, dépendent des taux de résistance appliqués dans le modèle et l'estimation de leurs intervalles de confiance. Pour le moment, il semble très difficile de faire une estimation des coûts évités sur base d'une analyse incrémentielle à cause de l'incertitude autour de la résistance virale.

Voir aussi le point 4.4 de la proposition.