

**Demande d'admission au remboursement de la spécialité pharmaceutique
BARACLUDE®, comprimés pelliculés 30 x 0,5 mg
Réponse au rapport jour 60**

Monsieur le Pharmacien,

Nous nous référant au rapport d'évaluation jour 60 sous référence susmentionnée, vous trouverez en annexe nos réponses aux questions et remarques de la Commission concernant notre spécialité Baraclude®, comprimés pelliculés 30 x 0,5 mg.

Espérant avoir répondu à vos questions, veuillez agréer, Monsieur le Pharmacien, l'expression de nos sentiments distingués.

Siège Social/Maatschappelijke zetel : Chaussée de La Hulpe 185 Terhulpesteenweg
Bruxelles 1170 Brussel - Tel. : 02/556.09.50

En réponse à vos questions :

Question 1 :

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).

Avant de répondre à cette question, nous voudrions d'une part clarifier ce que devrait être la posologie d'entécavir en fonction du patient traité, et d'autre part expliquer les posologies utilisées dans l'étude roll-over 901 ainsi que nos données de résistance.

Une étude de phase II d'évaluation des posologies (*dose-ranging study*) a démontré qu'il n'y avait pas de différence en termes d'efficacité entre les doses de 0,5 et 1,0 mg d'entécavir (ETV) chez les patients naïfs de nucléosides [Ref 10, De Man et al 2002]. De plus, des études précliniques ont démontré que les taux de la forme active atteints avec 0,5 mg d'ETV sont nettement plus élevés que les taux nécessaires pour l'inhibition du virus de type sauvage [Ref 11, Levine et al 2002]. Pour cette raison, une dose encore plus élevée aurait probablement peu de chance d'augmenter la suppression virale.

Une étude de phase II (*dose ranging study*) évaluant les doses de 0,01 mg-0,5 mg une fois par jour et ayant pour objectif de démontrer la sécurité et l'efficacité d'entécavir chez des patients souffrant d'hépatite chronique B et naïfs de nucléosides, a démontré une relation dose - réponse claire pour l'entécavir ; la dose de 0,5 mg d'entécavir permettant une suppression virale significativement plus grande pour ces patients [Ref 12, Lai, Gastroenterology 2002]. Une deuxième étude ayant pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance de doses d'entécavir comprises entre 0,1 mg et 1,0 mg chez des patients réfractaires à la lamivudine, a démontré que la dose de 1 mg d'entécavir est plus efficace que la dose de 0,5 mg dans cette population [Ref 13, Chang, Gastroenterology 2003].

L'activité antivirale puissante et la barrière génétique élevée vis-à-vis de la résistance (3 substitutions sont requises pour une résistance à l'entécavir, alors qu'une seule substitution est requise pour une résistance à la lamivudine, la telbivudine et l'adéfovir.) résultent en une suppression virale significative avec des taux d'ADN du VHB indétectables [Ref 14].

La résistance à l'entécavir a été mesurée sur 4 ans et a inclus des patients naïfs aux analogues de nucléosides des études 022, 027 et 901.

L'étude *roll-over 901* a été initiée en octobre 2000. Cette étude a été développée comme protocole de suivi pour tous les patients des études de phase II et III, c'est-à-dire des patients naïfs de nucléosides, et des patients réfractaires à la lamivudine, et

des patients sous lamivudine. Puisque beaucoup de patients de phase III étaient inclus dans l'étude 901 alors que les études de phase III étaient encore en aveugle, le traitement de combinaison de l'étude 901 permettait de continuer les traitements attribués en aveugle.

Initialement, à cause de cette période en aveugle du programme de phase II-III, les patients inclus dans l'étude 901 recevaient une combinaison d'entécavir 1 mg et lamivudine 100 mg par jour. Ultérieurement le protocole a été modifié afin que les patients reçoivent une monothérapie par entécavir à raison de 1 mg par jour. La dose de 1.0 mg pour les patients naïfs de nucléosides n'a pas été évaluée ni approuvée par l'EMEA et n'est pas incluse dans le RCP actuel.

La probabilité cumulative de résistance génotypique est de 1,2% après 4 ans de traitement. La probabilité cumulative de la percée virologique (manifestation de résistance cliniquement observée) due à l'entécavir sur 4 ans de traitement est de 0.8%.

Emerging genotypic ETV^{Rt} through Year 4 in nucleoside naive studies ^{1,5,6,7,8,9}

ETV-Treated Patients Monitored in Studies 022, 027 and 901	Year 1 (n=663)	Year 2 (n=278)	Year 3* (n=149)	Year 4 (n=120)
Emerging genotypic ETV ^{Rt}	1 (< 1%)	1 (< 1%)	1 (< 1%)	0
Cumulative probability of emerging genotypic ETV ^{Rt}	0.2%	0.5%	1.2%	1.2%
Virologic breakthrough [†] due to emerging genotypic ETV ^{Rt}	1 (< 1%)	0	1 (< 1%)	0

ETV, entecavir; n, number of patients; PCR, Roche COBAS Amplicor PCR assay.

* Results in Year 3 reflect use of a 1 mg dose of ETV for 147 of 149 patients and of combination ETV-LVD therapy for a median of 20 weeks (followed by long-term ETV therapy) for 130 of 149 patients in a rollover study.

† Patients also have LVD^R substitutions

‡ ≥ 1 log increase from nadir in HBV DNA by PCR assay

L'ensemble des caractéristiques mentionnées ci-dessus confèrent à l'entécavir une puissance élevée et un risque très bas d'émergence de la résistance chez les patients naïfs de nucléosides.

Vis-à-vis de la question posée par la Commission, l'hypothèse que les taux de résistance d'entécavir observés chez les patients résistants à la lamivudine peuvent être appliqués chez les patients naïfs de nucléosides n'est pas une hypothèse valable du point de vue scientifique :

- Detection of mutations that have been shown in *in vitro* studies to confer resistance to the nucleoside analogue that is being administered. (Lok and McMahon AASLD guidelines 2007)
- Increase in serum HBV DNA by >1 log₁₀ (10-fold) above nadir after achieving virologic response, during continued treatment. (Lok and McMahon AASLD guidelines 2007)

- L'Entécavir 0,5 mg est une thérapie antivirale puissante (données de supériorité en termes de charges virales indétectables et en termes d'amélioration histologique);
- L'Entécavir 0,5 mg a une barrière génétique élevée vis-à-vis de la résistance comme le démontrent les taux bas de résistance obtenus chez des patients souffrant d'HCB et naïfs de nucléosides (données publiées sur 2 ans et abstract de Colonna reprenant les données sur 4 ans)

Des analyses de sensibilité ont été effectuées en utilisant des taux annuels de résistance à l'entécavir 0,5 mg à partir de 5 ans compris entre 1 et 6%. Vu la puissance et le mécanisme d'action de l'entécavir 0,5 mg ainsi que les données cinétiques virales, il est peu probable que de tels taux de résistance soient observés. Cette analyse de sensibilité a démontré la robustesse des résultats c.-à-d. qu'un an de traitement par l'entécavir est une option de traitement antivirale dominante comparé au bras d'un an de traitement par la lamivudine (et l'utilisation d'adéfovir en cas d'apparition de résistance à la lamivudine) (cf. rapport d'évaluation économique section 6.2.2.1 a) 6.2.2.2).

Dans le but d'assurer l'utilisation d'une posologie adéquate de l'entécavir, à savoir uniquement 0,5 mg par jour et non le 1,0 mg, chez des patients n'ayant jamais reçu des analogues de nucléosides, nous vous proposons de modifier les critères de remboursement comme suit :

- | | |
|--|---|
| <p>a) La spécialité Baraclude® 0,5 mg fait l'objet d'un remboursement s'il est démontré qu'elle est utilisée pour le traitement d'une hépatite B chronique chez des bénéficiaires adultes n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (naïfs de nucléosides), lorsqu'il y a mise en évidence d'une répllication virale démontrée par la présence de l'HBV-ADN. L'hépatite B chronique doit être prouvée par des ALAT élevées ou par une biopsie hépatique dont l'examen histologique montre une fibrose ou une activité inflammatoire.</p> | <p>a) De specialiteit Baraclude® 0,5 mg wordt slechts vergoed als wordt aangetoond dat ze gebruikt wordt voor de behandeling van een chronische hepatitis B bij volwassen rechthebbenden die nog niet eerder behandeld werden met nucleoside-analogen (nucleoside-naïef), als het bewijs geleverd wordt van een virale replicatie, aangetoond door de aanwezigheid van HBV-DNA. De chronische hepatitis B moet bewezen worden door verhoogde ALT of door een leverbiopsie waarvan het histologisch onderzoek een fibrose of een ontsteking aantoot.</p> |
|--|---|

Question 1 - Références:

1. Summary of Product Characteristics, Baraclude® (entecavir), November 2007
2. Gish R, Lok A, Chang TT, et al. Entecavir therapy up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2007;133:1437-1444.
3. Chang TT, Chao Y-C, Kaymacoglu S, et al. Entecavir maintained virologic suppression through 3 years of treatment in antiviral-naïve HBeAg(+) patients (ETV 022/901). 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); October 27-31, 2006; Boston, MA. Oral Presentation (*Hepatology* 2006;44 (4, Suppl 1):229A. Abstract 109)
4. Manns M, Shouval D, Akarca U, et al. Entecavir (ETV) treatment through 96 weeks results in Virological and biochemical improvement in HBeAg(-) chronic hepatitis B patients (Study ETV-027). 12th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (ISVHLD); Jul 1-6, 2006; Paris, France. Poster 082
5. Colonna R, Rose R, Baldick C, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naïve patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44:1656-1665
6. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. *Hepatology* 2006; 44(4, Suppl 1): 229A-230A. Abstract 110
7. Colonna R, Rose R, Pokornowski C, et al. Assessment at three years shows high barrier to resistance is maintained in entecavir-treated nucleoside naïve patients while resistance emergence increases over time in lamivudine refractory patients. 57th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD); October 27-31, 2006; Boston, MA. Oral Presentation
8. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Four year assessment of ETV resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients. *Journal of Hepatol* 2007;46 (Suppl 1),S294. Abs 781
9. Colonna RJ, Rose RE, Pokornowski K, et al. Four year assessment of entecavir resistance in nucleoside-naïve and lamivudine refractory patients. Oral presentation at the 42nd Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL), April 11-15 2007; Barcelona, Spain
10. De Man R.A. et al. Safety and Efficacy of Oral Entecavir Given for 28 Days in Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 2001, vol. 34; n° 3: 578-582.
11. Levine S. et al. Efficacies of Entecavir against Lamivudine-Resistant Hepatitis B Virus Replication and Recombinant Polymerases In Vitro. *Antimicrob. Agents Chemother* 2002, vol. 46 ; n° 8 : 2525-2532.
12. Lai C-L et al. Entecavir Is Superior to Lamivudine in Reducing Hepatitis B Virus DNA in Patients With Chronic Hepatitis B Infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1831-1838.
13. Chang T-T et al. A Dose-Ranging Study of the Efficacy and Tolerability of Entecavir in Lamivudine-Refractory Chronic Hepatitis B Patients. *Gastroenterology* 2005; 129:1198-1209.

Les références 1-9 se trouvent dans le dossier de soumission. Les références 10 – 13 se trouvent en annexe.

Question 2 :

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 ?

Dans l'analyse des coûts liés au traitement de l'hépatite chronique B, ayant comme objectif d'évaluer le coût des complications hépatiques, les patients ont été inclus sur base des codes ICD-9-CM. Les critères d'inclusion ont été déterminés de telle façon que la population des patients se composait de patients appropriés c.-à-d. de patients souffrants d'un cancer hépatocellulaire, d'une cirrhose décompensée ou d'une cirrhose compensée et également souffrant d'une hépatite B (voir le rapport d'IMS en annexe).

Le but de l'analyse des coûts était d'évaluer tous les frais des médications prescrites à ces patients. Aussi, tous les frais de médication ont été capturés et inclus dans l'analyse. Il n'est pas possible d'indiquer quelle médication était prescrite pour quel diagnostic.

Les résultats de l'analyse des coûts ont démontré que la totalité des coûts pharmaceutiques s'élevait à 7%, 8% et 15% de la totalité des coûts médicaux chez les patients souffrant respectivement d'une cirrhose compensée, d'une cirrhose décompensée ou d'un cancer hépatocellulaire. Les graphiques 'tornado' de la régression multivariée de sensibilité démontrent que les variations des résultats de l'analyse coûts-efficacité étaient le plus sensibles aux changements des dépenses médicales annuelles consenties pour le traitement des complications hépatiques de la cirrhose compensée (rapport pharmaco-économique, section 6.2.2.3). Aussi, nous avons effectués des analyses de sensibilité supplémentaires avec un intervalle de confiance de 95% pour la valeur inférieure et supérieure au niveau du coût médical de la cirrhose compensée. Les tableaux 1 & 2 démontrent la robustesse de ces résultats (c.-à-d. l'entécavir 0,5 mg est une option de traitement dominante ou avec un rapport coûts-efficacité favorable vis-à-vis de la lamivudine 100 mg).

Ci-joint nous ajoutons le rapport d'IMS (update) et la lettre d'IMS clarifiant ce point.

Table 1. Additional sensitivity analysis: medical costs associated with CC: 95% CI lower value: € 6,929

Summary of Cost Effectiveness Results for ETV versus LVD in Two Trials

	Trial 022	Trial 027
One year therapy		
cost per life year saved	Dominant	Dominant
cost per QALY saved	Dominant	Dominant
Three year therapy		
cost per life year saved	2,279 €	5,649 €
cost per QALY saved	2,628 €	6,511 €
Five year therapy		
cost per life year saved	4,630 €	9,664 €
cost per QALY saved	5,341 €	11,142 €
Ten year therapy		
cost per life year saved	7,543 €	13,938 €
cost per QALY saved	8,700 €	16,076 €

* Long-term viral load failure rates were adjusted for CC,DC, and HCC projections

Table 2. Additional sensitivity analysis: medical costs associated with CC: 95% CI upper value: € 17,906

Summary of Cost Effectiveness Results for ETV versus LVD in Two Trials

	Trial 022	Trial 027
One year therapy		
cost per life year saved	Dominant	Dominant
cost per QALY saved	Dominant	Dominant
Three year therapy		
cost per life year saved	Dominant	Dominant
cost per QALY saved	Dominant	Dominant
Five year therapy		
cost per life year saved	Dominant	1,559 €
cost per QALY saved	Dominant	1,797 €
Ten year therapy		
cost per life year saved	Dominant	5,214 €
cost per QALY saved	Dominant	6,013 €

* Long-term viral load failure rates were adjusted for CC,DC, and HCC projections

Question 2 - Références :

- Rapport d'IMS : « Belgian Hospital Costs of Hepatitis B Patients », version 4.0 du 15/02/2008.
- Lettre d'IMS en réponse à cette question (15/02/2008).

Question 3 :

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

- **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 ?**

Les coûts de lamivudine/adéfovir ont été calculés comme suit:

[(Coût de la médication journalière par patient * le nombre de jours de médication réels utilisé par patient par année * le nombre de patients traités par lamivudine) + (le nombre de patients traités par l'adéfovir * le coût annuel de l'adéfovir)]
[(2,228 € * 342,1 jours * 1000 patients) + (0 * 5,853 €)] = 762.236 EUR.

Dans le cas de référence (un an de traitement) le calcul du coût de la médication par lamivudine/adéfovir est un calcul conservateur étant donné que le nombre de patients et les coûts attribués à l'adéfovir sont de 0. Ceci est dû au fait que l'évaluation de l'efficacité en termes de charge virale, et par conséquent du rebond virologique dû à la résistance à la lamivudine observée après l'arrêt du traitement, est modélisée de telle sorte qu'elle se produise à la fin de l'année 1. Ainsi dans le cas de référence on a attribué à aucun patient des coûts de traitement par l'adéfovir en monothérapie (utilisé comme thérapie de recours).

Dans l'hypothèse d'une durée de traitement de 3 ans, les coûts attribués au bras lamivudine/adéfovir s'élèvent à 4,736,278 € et comprennent le nombre de patients sous adéfovir avec un coût annuel de 5,853 € (*i.e.* « *accounting for compliance* »). De manière conservatrice, bien qu'un rebond virologique dû à une résistance après arrêt du traitement puisse être observé à partir des 6 premiers mois, nous avons uniquement pris en considération des coûts de médication associés à la résistance qu'après la première année. Cette hypothèse est en faveur du bras de traitement par lamivudine/adéfovir.

- 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 (Étude AI463-022)		Patients HCB AgeHB- naïfs (Étude AI463-027)	
	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 si nous prenons en considération d'une part les données publiées sur le traitement par l'entécavir 0,5 mg sur une période de 2 ans qui démontrent une suppression virologique substantiellement meilleure, et d'autre part les données présentées durant l'EASL 2007 et portant sur 4 ans..

La répartition des sujets entre les différents taux de charges virales au-delà de la première année après l'arrêt du traitement par l'entécavir ou la lamivudine 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, 66% pour la lamivudine) ont été utilisés pour calculer les données de rebonds virologiques ajustés pour les années 2 à 10. Le nombre d'événements a d'abord été projeté sur base des données de charge virale de la première année et ensuite chaque année sur base des données de rebonds virologiques ajustés.

Pour de plus amples informations, veuillez consulter la publication sur le modèle d'arbre décisionnel (Yuan et al 2008)

Question 3 – référence :

Yuan Y et al. Evaluation of the Cost-Effectiveness of Entecavir Versus Lamivudine in Hepatitis BeAg-Positive Chronic Hepatitis B Patients. Journal of Managed Care Pharmacy January/February 2008, page 1-13.

Enfin nous voudrions également apporter quelques clarifications sur l'évaluation de l'impact budgétaire.

A la page 48 la CRM fait remarquer à juste titre que :

« les drivers pour le modèle sont le nombre de patients traités, le nombre de nouveau patients naïfs qui seront traités, la probabilité de résistance virale au traitement et de la performance dans le marché des produits analogues nucléosidiques »

Par rapport à cette évaluation nous voudrions attirer votre attention sur quelques éléments inconsistants que nous avons remarqués et nous voudrions apporter quelques clarifications :

*** Le nombre de patients**

D'abord nous remarquons que l'estimation du nombre de patients traités par une thérapie antivirale (et par conséquent les estimations de l'impact budgétaire y relatives) transmise par BM-S a été surestimée.

L'analyse de l'impact budgétaire se basait sur l'hypothèse que 1116 patients souffrant d'une hépatite B chronique (cas de référence) sont actuellement traités par une thérapie antivirale (c.-à-d. par la lamivudine ou l'adéfovir). Le nombre de nouveaux patients qui ont commencé une thérapie antivirale a été estimé à 92 et 115 respectivement pour l'année 1 et 3.

D'après les données de Farmanet, 685 patients ont été traités par la lamivudine ou l'adéfovir en 2006 et l'on estime que par an 80-100 patients commencent une thérapie antivirale.

Si l'on extrapole les données de Farmanet, on estime le nombre de patients traités par des antiviraux en 2008 à 885 (685 + 100 + 100).

Pour cette raison l'analyse de l'impact budgétaire initiale a surestimé de 25% le nombre de patients traités par des antiviraux. Par conséquent, l'analyse de sensibilité 'taux de traitement (bas niveau)' représente un scénario plus réaliste c.à.d. 872 patients traités par une thérapie antivirale avec un impact budgétaire de : 287,733 € ; 576,912 € et 796,009 € respectivement pour l'année 1, l'année 2 et l'année 3.

*** Le nombre de nouveaux patients naïfs qui seront traités**

Comme nous avons expliqué dans notre réponse à la question 1, l'entécavir 0,5 mg est seulement prescrit dans l'indication de patients souffrant d'une HBC naïfs de nucléosides. Par conséquent, les patients actuellement traités par la lamivudine 100 mg ne seront pas pris en compte pour un traitement par entécavir 0,5 mg. C'est aussi à cette fin que nous proposons d'amender les conditions de remboursement de l'entécavir 0,5 mg en spécifiant que ce dernier ne sera remboursé que pour des patients n'ayant jamais reçu de traitement par un analogue nucléosidique (voir ci-dessus).

Le commentaire « *Il existe une probabilité que les patients actuellement traités par la lamivudine passeraient à l'entécavir 0,5 mg* » est aussi une hypothèse non valable du point de vue clinique. En cas d'échec, les patients initialement traités par la

lamivudine 100 mg doivent recevoir un traitement antiviral de deuxième intention c.-à-d. adéfovir 10 mg ou entécavir 1 mg.

L'impact budgétaire propre de l'entécavir 0,5 mg prend en compte uniquement la population de patients naïfs de nucléosides. Le remboursement de l'entécavir 0,5 mg n'est pas supposé avoir un impact sur la pratique clinique en ce qui concerne la population des patients souffrant d'HBC non-naïfs.

Comme également précisé dans le rapport jour 30 :

Parmi les 685 patients souffrant d'HBC traités par des antiviraux en 2006 :

- En cas de résistance à la lamivudine, les patients traités par la lamivudine (477 patients) recevraient un traitement par l'adéfovir 10 mg ou par l'entécavir 1 mg ;
- Les patients actuellement traités par l'adéfovir en deuxième intention (208 patients) ne seraient pas qualifiés du point de vue clinique pour recevoir un traitement par l'entécavir 0,5 mg.

* La performance dans le marché des produits analogues nucléosidiques :

La CRM fait remarquer qu' « on pourrait s'attendre à une part de marché plus élevée (que 55%) pour l'entécavir, dans la deuxième et troisième année. L'impact budgétaire (100%) serait d'environ 624.500 Euro, pour la troisième année'.

Au cas où chaque nouveau patient pour lequel a été établi le diagnostic d'HBC et qui par conséquent peut être pris en considération pour un traitement antiviral, recevrait de l'entécavir 0,5 mg, le calcul ci-dessus ('coût annuel de l'entécavir 0,5 mg * 100 nouveaux patients') ne prend en considération que les dépenses de l'INAMI pour l'entécavir 0,5 mg et non l'impact budgétaire d'une thérapie dominante vis-à-vis des options thérapeutiques existantes comme souligné dans le rapport pharmacoeconomique.

* La probabilité de résistance virale au traitement

L'analyse incrémentielle est essentielle pour l'évaluation de l'impact budgétaire, comme précisé à la page 46 « L'analyse de l'impact budgétaire s'appuie sur deux scénarios, à savoir le scénario avec remboursement de l'entécavir 0,5 mg par l'INAMI et le scénario de non-remboursement de l'entécavir 0,5 mg. L'impact budgétaire est ensuite estimé en calculant la différence entre les deux scénarios. »

Dans le scénario de non-remboursement de l'entécavir 0,5 mg, les patients qui développent une résistance à la lamivudine sont ensuite traités par l'adéfovir en deuxième ligne (« switch »).

Ainsi, le scénario de non-remboursement de l'entécavir 0,5 mg inclut le coût associé au développement d'une résistance à la lamivudine c.-à-d. le coût de traitement par l'adéfovir 10 mg.

Dans le scénario avec remboursement de l'entécavir 0,5 mg, le coût associé au développement d'une résistance à la lamivudine c.-à-d. le coût du traitement par l'adéfovir 10 mg, est un coût « évité », car un traitement initié par entécavir 0,5 mg pour les patients naïfs de nucléosides, est associé à un pourcentage cumulé de rebonds virologiques dû à la résistance de moins de 1%.

La CRM fait remarquer à juste titre que l'un des 'drivers' de l'impact budgétaire est la probabilité de résistance virale au traitement. Aussi, pour l'INAMI, l'évaluation de l'impact budgétaire du remboursement de l'entécavir 0,5 mg, doit prendre en compte les dépenses estimées pour l'entécavir 0,5 mg contrebalancées par les coûts « évités » liés au développement d'une résistance à la lamivudine.

Conclusion générale

En termes de conclusion générale nous pensons avoir pu répondre aux questions de la Commission et en particulier :

- que la posologie de 0.5 mg d'entécavir est destinée uniquement au traitement de patients naïfs de nucléosides, alors que le dosage de 1 mg est destiné aux patients réfractaires à la lamivudine.
- que Baraclude[®] se différencie clairement des alternatives thérapeutiques existantes par une barrière génétique élevée vis-à-vis de l'émergence de la résistance. Ceci représente un avantage net en termes de rapport cout-efficacité puisque conduisant à un moindre risque de développement de complications.