

Concerne : Demande d'admission de nos spécialités pharmaceutiques
**BeneFIX 500 UI, 1.000 UI & 2.000 UI poudre et solvant pour
solution - Classe des Médicaments Orphelins**
Notre demande du 05/12/2007 - dossiers 155-2381.1 à 3
Evaluation Rapport Jour 60
N/ réf : KVB/GW/08-006

Cher Monsieur Arickx,

Conformément aux dispositions de l'article 15, de l'Arrêté Royal du 21 décembre 2001, fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans les coûts des spécialités pharmaceutiques, nous vous prions de trouver ci-après nos remarques et réponses aux questions quant au rapport d'évaluation jour 60, reçu par lettre recommandée le 15 février 2008.

1. Remarques sur le rapport de la CRM

1.1. (p. 1) – **Reg. n° :** Il y a 3 numéros d'enregistrement BeneFIX « reformulé » qui sont concernés par notre demande soit EU/1/97/047/005 (500 UI), EU/1/97/047/006 (1.000 UI), et EU/1/97/047/007 (2.000 UI).

La note de bas de page du rapport mentionne uniquement BeneFIX 500 UI (alors qu'il est indiqué plus loin dans le rapport que l'évaluation concerne les 3 conditionnements).

Par ailleurs la note de bas de page qualifie ces spécialités en classe 1 alors qu'il s'agit de médicaments orphelins.

1.2. (p. 1) – **L'autorisation renouvelée est valable pendant une période de cinq ans à compter du 28 août 2007** (cf. article 3 de la décision de renouvellement quinquennal de la Commission du 07-VIII-2007 soumise avec le dossier initial).

1.3. (p. 2) - Point 1.6 : conditionnements concernés et statut de remboursement

Spécialité	Conditionnement	Disponible	Conditions de remboursement
Benefix 500 UI AMM EU/1/07/047/002	1 flacon injectable 500 UI, poudre pour solution pour injection, 100 UI/ml + 1 flacon injectable 5 ml solvant (eau stérile pour préparations injectables)	Oui	Chap IV : 770000
Benefix 1.000 UI AMM EU/1/07/047/003	1 flacon injectable 1.000 UI, poudre pour solution pour injection, 100 UI/ml + 1 flacon injectable 10 ml solvant (eau stérile pour préparations injectables)	Oui	Chap IV : 770000
Benefix 500 UI AMM EU/1/07/047/005	1 flacon injectable 500 UI poudre pour solution pour injection, 100 UI/ml + 1 seringue pré-remplie de 5 ml solvant pour solution pour injection (solution NaCl 0,234%), 100 UI/ml + 1 kit de reconstitution		En procédure : ajout au Chap IV : 770000 (dossier 155-2381.1)
Benefix 1.000 UI AMM EU/1/07/047/006	1 flacon injectable 1.000 UI poudre pour solution pour injection, 200 UI/ml + 1 seringue pré-remplie de 5 ml solvant pour solution pour injection (solution NaCl 0,234%), 200 UI/ml + 1 kit de reconstitution		En procédure : ajout au Chap IV : 770000 (dossier 155-2381.2)
Benefix 2.000 UI AMM EU/1/07/047/007	1 flacon injectable 2.000 UI poudre pour solution pour injection, 400 UI/ml + 1 seringue pré-remplie de 5 ml solvant pour solution pour injection (solution NaCl 0,234%), 400 UI/ml+ 1 kit de reconstitution		En procédure : ajout au Chap IV : 770000 (dossier 155-2381.3)

1.4. (p. 6) Point 2 – Proposition relative au remboursement et justification proposées par la firme

Le rapport J60 mentionne les conditions de remboursement (unité de tarification). Les données relatives aux emballages ne sont pas corrects. Les données correctes sont mentionnées ci-dessous :

Benefix 500 UI AMM EU/1/07/047/005 (dossier 155-2381.1)	1 flacon injectable 500 UI poudre pour solution pour injection, 100 UI/ml + 1 seringue pré-remplie de 5 ml solvant pour solution pour injection (solution NaCl 0,234%), 100 UI/ml + 1 kit de reconstitution
Benefix 1.000 UI AMM EU/1/07/047/006 (dossier 155-2381.2)	1 flacon injectable 1.000 UI poudre pour solution pour injection, 200 UI/ml + 1 seringue pré-remplie de 5 ml solvant pour solution pour injection (solution NaCl 0,234%), 200 UI/ml + 1 kit de reconstitution
Benefix 2.000 UI AMM EU/1/07/047/007 (dossier 155-2381.3)	1 flacon injectable 2.000 UI poudre pour solution pour injection, 400 UI/ml + 1 seringue pré-remplie de 5 ml solvant pour solution pour injection (solution NaCl 0,234%), 400 UI/ml + 1 kit de reconstitution

1.5. (p. 6) Benefix 1000 UI (reformulé) :

Les prix demandés pour l'emballage de 1000 UI ne sont pas les prix corrects. Les prix corrects sont les prix suivants :

- Prix public = Base de remboursement : 875,38 €
- Prix ex-usine: 790,00 €.

1.6. (p. 9) – Point 3.1.3. – Modalités thérapeutiques actuelles et besoins thérapeutiques et sociaux

Le rapport J60 mentionne :

« Il n'y a pas de besoin thérapeutique ni social de remplacer un médicament existant par un médicament reconnu comme un médicament orphelin belge »

Notre commentaire :

Il ne s'agit pas de remplacer un médicament existant par un médicament orphelin. BeneFIX remplit les conditions du statut orphelin telles que définies dans les AR du 03/07/1969 et du 08/07/2004. Toutes les formes enregistrées de BeneFIX (y compris BeneFIX original) ont été désignées comme médicament orphelin par l'AFMPS le 8 octobre 2007.

Les conditionnements de BeneFIX (reformulé) ont reçu de nouveaux numéros d'enregistrement. Comme ils sont amenés à remplacer BeneFIX existant, une demande d'admission a été soumise pour BeneFIX reformulé uniquement.

- 1.7. (p. 9)- **Point 3.2 – Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmacothérapeutique, posologie proposée et mode d'administration**
Le rapport de la J60 mentionne : « *Le solvant eau pour injection a été remplacé par une solution NaCl 0,234% pour minimiser le phénomène d'agglutination des globules rouges dans la tubulure (effet de mélange solution et sang de patient ex vivo ; pas de conséquence clinique) Ce phénomène n'a pas disparu avec la nouvelle formulation* »

(p. 15) - **Point 3.3.1.2 – Effets indésirables**

Le rapport J60 mentionne : « *Des épisodes d'agglutination de globules rouges ex vivo ont été rapportés avec BeneFIX reformulé chez 1 patient. Comme ce patient avait présenté une agglutination avec BeneFIX original, le cas a été décrit comme « prédisposé »* ».

Notre commentaire :

Il est fait référence ici à l'étude de Lambert et al. (Haemophilia 2007, 13, 233-243 – réf. 5) dans laquelle ce phénomène s'est produit 2 fois avec BeneFIX reformulé chez un même patient ayant un antécédent d'agglutination des globules rouges à l'administration de BeneFIX. Ces deux phénomènes ont été observés chez ce patient lors de la première et de la deuxième administration du produit dans la phase ouverte de l'étude et n'ont été associés à aucune séquelle clinique. Pour ce même sujet, les 38 administrations suivantes se sont passées sans agglutination des globules rouges.

- 1.8. (p. 15) – **Point 3.3.1.1 °- Efficacité - Doses administrées**

Le rapport J60 mentionne :

« *Dans une comparaison indirecte avec BeneFIX original (dont les études ont été conduites dans les années '90), les auteurs de l'étude pivot ont constaté que la dose médiane du BeneFIX reformulé était le double de la dose médiane du BeneFIX original à l'époque* »

(p. 19) – **Conclusion - Valeur thérapeutique : Efficacité/utilité**

Le rapport J60 mentionne :

« *La quantité médiane administrée par patient était le double par rapport aux études de BeneFIX original dans les années 90, probablement dû à la disponibilité d'une nouvelle présentation de 2.000 UI* »

Notre commentaire :

Le design et la population de l'étude développée (réf. 5 -Lambert 2007) dans le dossier de remboursement et le fait que les données ne sont pas dérivées d'une étude de comparaison directe, peuvent expliquer la dose médiane plus élevée par rapport aux autres études effectuées avec BeneFIX. Par exemple, les études originales de BeneFIX incluait des patients avec des formes plus modérées d'hémophilie B (activité du FIX <5%) en comparaison des sujets inclus dans cette étude ci (activité du FIX <2%) ; ce qui peut avoir contribué à la sélection des doses. Le plus important, c'est qu'il n'y a pas eu d'escalade des doses dans la phase ouverte de l'étude, ce qui indique que la dose prescrite correspondait aux besoins cliniques individuels des patients et y répondait effectivement.

1.9. (p. 9) – Point 3.2 – Mécanisme d'action, place dans le groupe pharmaco-thérapeutique, posologie proposée et mode d'administration

Le rapport J60 mentionne :

« Une seringue pré-remplie de solvant nous est présentée au lieu d'un flacon de solvant pour BeneFIX original. Mais le produit reste à reconstituer »

(p.16) – Point 3.3.1.4 – Confort d'utilisation

Le rapport J60 mentionne :

La manipulation reste identique par rapport au BeneFIX original, car il faut tout de même reconstituer la solution injectable »

(p. 19) – Conclusion – Valeur thérapeutique

Le rapport J60 mentionne :

« Confort d'utilisation similaire par rapport au BeneFIX original car la solution injectable reste à reconstituer »

Notre commentaire :

La phase de reconstitution n'est pas éliminée mais est facilitée d'une part grâce au système de reconstitution R2Kit, un kit de reconstitution sans aiguille et d'autre part, par le fait que le solvant est maintenant contenu dans une seringue pré-remplie (dont le volume de dilution est identique pour tous les emballages : 5 ml). Ces deux améliorations de manipulation peuvent faciliter l'utilisation et l'autonomie de traitement du patient.

Comme les schémas comparés des notices de BeneFIX existant et de BeneFIX reformulé l'illustrent clairement, plus aucune manipulation d'aiguille n'est désormais nécessaire.

1.10. (p. 18) – Point 3.5 – Incidence budgétaire

Le rapport J60 mentionne :

« Commentaire de la CRM sur l'incidence budgétaire estimée par la firme : le surcoût budgétaire n'est pas lié à un bénéfice clinique quelconque ni par rapport aux facteurs IX d'origine plasmatique, par rapport auxquels le prix demandé est approximativement 50% plus élevé »

(p. 19) – Conclusion - Plus-value thérapeutique par rapport aux alternatives

Le rapport J60 mentionne :

« Aucune plus-value clinique par rapport aux concentrés plasmatiques, par rapport auxquels le prix demandé est approximativement 50% plus élevée, n'a été fournie »

Notre commentaire :

La plus-value des facteurs sanguins recombinants par rapport aux dérivés plasmatiques est reconnue. Les premiers concentrés de facteur IX ont été des dérivés du plasma humain. Une des complications possibles du traitement par des concentrés d'origine plasmatique est la transmission d'agents infectieux. BeneFIX est le seul facteur IX recombinant. Le principe actif, le nonacog alfa n'est pas extrait du plasma humain, mais est produit par une méthode appelée «technologie de l'ADN recombinant».

Aucune protéine d'origine animale ou dérivée du plasma humain n'est utilisée dans le processus de fabrication ou de formulation de BeneFIX. BeneFIX est par conséquent intrinsèquement exempt de risque de transmission de pathogènes par le sang. Cette caractéristique, associée au programme de sécurité virale à phases multiples durant le processus de fabrication (par ex., multiples purifications chromatographiques et étape finale de filtration virale), mérite une attention particulière à la lumière d'informations récentes suggérant que la maladie à prions transmissibles, variante de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, peut être transmise par le sang (*étude pivot réf. 5*).

1.11. (p. 18) – Point 3.5 - Incidence budgétaire

Le rapport J60 mentionne :

« Dans l'étude pivot, la disponibilité d'une grande présentation de 2.000 UI a probablement engendré une administration d'une double quantité par rapport aux quantités utilisées dans les études de BeneFIX original dans les années 90 (comparaison indirecte). Par conséquent, un surcoût de 2 millions d'euro (= le double du calcul proposé par le demandeur) est envisagé, et ceci sur un montant de dépenses INAMI de 3,5 millions d'euro »

(p. 19) – Conclusion - Budget

Le rapport J60 mentionne :

« Le surcoût budgétaire est double de ce que le demandeur envisage : 2 millions d'euro au lieu de 1 million d'euro annuel, dans un secteur croissant des dépenses INAMI, sans indice que la prévalence de l'hémophilie B augmenterait en Belgique.

Notre commentaire :

Il n'est pas correct de conclure à un impact budgétaire multiplié par 2 sur base du constat que les doses administrées ont doublé (*réf. 5 -Lambert 2007*). En effet, ce constat a été établi à l'occasion d'une comparaison indirecte entre BeneFIX reformulé et BeneFIX original, les doses étant celles utilisées dans les études cliniques. Ainsi, les doses de BeneFIX original sont issues d'études cliniques des années '90 et ne reflètent par conséquent plus la réalité actuelle.

L'estimation proposée par Wyeth n'est en revanche pas fondée sur des dosages issus d'études cliniques, mais se base sur le nombre total d'UI vendues en Belgique par Baxter au cours des années 2006 et 2007 (et tient donc déjà compte du nombre d'unités utilisées récemment). Le nombre annuel d'UI vendues en 2006-2007 est de l'ordre de 6.000.000, ce qui aboutit à une estimation moyenne de 80.000 UI par patient traité de façon régulière avec BeneFIX.

2. Réponse à la question de la CRM

La CRM demande quelle est la raison d'un autre code ATC accordé au BeneFIX orphelin qu'au BeneFIX existant.

Le code ATC repris dans notre demande d'admission était celui mentionné dans l'annexe 1 de l'AMM au moment de la soumission de notre demande de remboursement.

L'OMS a modifié le code ATC attribué au BeneFIX : le nouveau code ATC est plus spécifique : **B02BD09 - nonacog alfa**. Cette modification ainsi que d'autres changements rédactionnels mineurs ont été apportés dans la dernière version de l'autorisation de mise sur le marché approuvée le 15/02/2008 suite à la 10^{ème} réévaluation (copie de l'AMM en annexe). Le code ATC est le même pour les deux formulations de BeneFIX (ancien et nouveau) et n'est pas liée au statut de médicament orphelin.

Nous vous prions de bien vouloir transmettre nos commentaires sur le rapport et notre réponse à la Commission de Remboursement des Médicaments afin qu'elles puissent être prises en compte pour l'élaboration de la proposition provisoire motivée.

Nous vous en remercions d'avance et vous prions de croire, Cher Monsieur Arickx, à l'assurance de notre considération distinguée.

Annexes mentionnées :

✓ Dernière version de l'AMM (15 février 2008) (incl. Les textes bilingues du résumé des caractéristiques du produit et notice pour le patient)