

## Evaluation de la réponse du demandeur sur les questions posées dans le rapport 60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

**1° Quelle était dans les 2 grandes études Nauck et Heine la diminution du BODY MASS INDEX aussi bien pour le groupe Byetta que pour le groupe d'analogue d'insuline ?**

REPONSE : Après 26 semaines, mais déjà dès la deuxième semaine différence significative, le BMI diminuait de  $-1 \pm 1$  dans le groupe Byetta et augmentait dans le groupe insuline de  $+1 \pm 1$  (dans les 2 études)  $\text{kg/m}^2$ . ( $p < 0,0001$  Byetta vs insuline). Indépendamment du quartile de BMI, la réduction de l'HbA1c par Byetta était comparable pour chaque quartile. La réduction de l'HbA1c dans chaque quartile n'était pas différente entre Byetta vs Lantus (étude Heine 2005) et entre Byetta vs Novomix 30 (étude Nauck 2007).

EVALUATION : Ces chiffres seront ajoutés dans le rapport J60 et point 1.1 (valeur thérapeutique).

**2° Quelle était l'évolution du poids et du Body Mass Index après l'arrêt/l'abandon du traitement par Byetta ?**

REPONSE : pas de données.

EVALUATION : dommage. Le passage à l'insuline est discuté dans la question n° 3.

**3° Quelle était l'évolution du poids et du Body Mass Index lorsque ces patients ont commencé ensuite une insulinothérapie ?**

REPONSE : Le patient regagne son poids/son BMI du tout début.

EVALUATION : également dommage pour le patient diabétique de type 2, car sa résistance à l'insuline reste inchangée. Ceci confirme la motivation de la classe 1 : la réduction de poids est immédiate.

**4° Existent-ils des études en cours avec Byetta en monothérapie ?**

REPONSE : La firme nous rappelle une étude Byetta vs placebo d'une durée de 6 mois.

EVALUATION : Il faut y ajouter qu'une étude d'une plus courte durée n'avait pas montré une efficacité de Byetta sur le contrôle glycémique (source : Evaluation médicale du Byetta par la FDA n° 21-773 page 149).

**5° Quelle était la valeur moyenne/médiane de l'HbA1c après 3 ans dans les patients à plus long suivi ? Est-ce que l'objectif d'HbA1c de 7% (voir texte proposé du Ch IV) était atteint ?**

REPONSE : Chez ceux qui ont continué le Byetta pendant 3 ans (nombre non fourni), un sur deux avait atteint une valeur d'HbA1c  $\leq 7\%$ , avec une diminution moyenne de moins  $1,0 \pm 0,1 \%$  pour une HbA1c de départ de  $8,2 \pm 0,1 \%$ . La perte de poids chez eux a été progressive et était de  $-5 \pm 0$  kg après trois ans.

EVALUATION : OK.

**6° Quelle était la co-médication nécessaire contre les nausées et vomissements, ainsi que pour le traitement du reflux gastro-oesophagien ?**

REPONSE : En résumé, dans les études Byetta vs placebo, le pourcentage de patients ayant des nausées et prenant un médicament contre les nausées était de 13% sous Byetta et de 12 % sous placebo (nombres non fournis). Dans les études Byetta vs insuline, 18/282 patients (sous Byetta probablement, mais pas mentionné) dans l'étude vs Lantus, et 9/253 patients (sous Byetta probablement, mais pas mentionné) avaient pris un médicament contre la nausée. Ceci est d'ordre de grandeur de 4-5 % du nombre de total de patients sous Byetta (probablement). Les types de médicaments pris pour le traitement des nausées étaient très variables : au total il y a eu 149 prises de médicament dont 46 de type Primpéran et 21 prises d'un IPP.

EVALUATION : La consommation de co-médication n'était en effet pas grande dans les études cliniques. Ceci peut être ajouté au rapport J60.

La firme ELI LILLY a plusieurs remarques concernant le contenu du rapport J60 ; les remarques principales sont :

- Elle nie la prévalence de 350.000 patients diabétiques belges de type 2 prenant un antidiabétique oral, nombre venant de la banque de données Pharmanet. Elle revient avec un chiffre de 250.000 patients diabétiques belges traités.
- Elle nie une croissance annuelle de 5 % de patients diabétiques de type 2 traités. Elle garde une prévalence stable de 250.000 patients.
- Elle réduit considérablement le nombre de patients éligibles pour Byetta émises par la CRM (pour rappel : 8.900 patients 1<sup>ière</sup> année, 9.300 patients 2<sup>ème</sup> année, 9.800 patients 3<sup>ème</sup> année). Elle augmente légèrement le nombre de patients éligibles par rapport à ce qu'elle avait proposé le jour 0 de la procédure : 653→680 patients 1<sup>ière</sup> année, 1.028→1.799 patients 2<sup>ème</sup> année, 1.439→2.315 patients 3<sup>ème</sup> année.
- Elle nie son intervention lors du congrès annuel de l'American Diabetes Association (*veuillez relire le journal SCRIP dd 29.7.2007 page 23 sur ce point*).
- Elle revient avec la prémisse de l'essai pharmaco-économique où à partir de 2 études de non-infériorité vs Lantus et vs Novomix 30 (à faibles doses), des améliorations cliniques sont à réaliser sur base d'une différence en HbA1c de  $\leq 0,1$  % (*veuillez contacter le biologiste clinique Dr. M. Moens qui a traité le point de différences faibles en valeurs d'HbA1c en Comité de l'Assurance dd 23.7.2007*).

Ces remarques ne changent en rien le contenu du rapport J60 et relativisent les autres arguments sur des économies possibles dans les secteurs du coût du matériel d'autocontrôle et coût d'hospitalisation.