

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

Le 4 avril 2008, la firme nous a fait parvenir des objections majeures et quelques remarques à propos du rapport J60 de la CRM qu'elle avait reçu le 17 mars 2008.

REMARQUES DE LA FIRME AU RAPPORT D'EVALUATION

1) DEMANDE POUR LA CLASSE 1

Plus value-thérapeutique par rapport aux alternatives (page 21)

CRM : " Le rapport ne contient pas les éléments permettant d'accorder une classe 1 (spécialité ayant une plus-value thérapeutique démontrée par rapport aux alternatives existantes, la valeur thérapeutique étant définie comme se situant aux niveaux de la morbidité, de la mortalité ou de la qualité de vie et les comparateurs pris en considération étant l'enfuvirtide, le darunavir et le tipranavir)".

Firme :
OBJECTION MAJEURE de MSD.

Evaluation accélérée par l'EMEA

Comme déjà souligné dans le dossier original nous avons obtenu une revue accélérée par l'EMEA. Cette évaluation accélérée n'est autorisée que dans des circonstances bien définies et doit être justifiée par les éléments suivants:

- les besoins thérapeutiques non satisfaits et les méthodes disponibles de prévention, de diagnostic ou de traitement.
- la mesure dans laquelle le médicament permettra d'avoir un impact significatif sur la pratique médicale, sa valeur ajoutée majeure en fonction des besoins non satisfaits.
- un canevas des preuves principales disponibles sur lesquelles le demandeur se base pour revendiquer un intérêt majeur au niveau de la santé publique.

Cette procédure accélérée n'est pas systématiquement octroyée à tous les médicaments anti-VIH. L'évaluation accélérée a été refusée par l'EMEA pour PREZISTA par exemple. La CRM lui a pourtant accordé une classe 1.

Dans le cas d'ISENTRESS, les experts de l'EMEA ont donc reconnu la valeur thérapeutique ajoutée de notre médicament.

Commentaire de la CRM

Que l'EMEA accepte une évaluation accélérée ne signifie pas pour autant qu'elle certifie une valeur thérapeutique ajoutée, ce qui serait préjuger de sa décision finale, et ne signifie également pas que les critères de plus-value thérapeutique tels que définis dans la législation belge sont remplis.

Firme :

Arrêté Royal du 21 décembre 2001 et définition de la plus-value thérapeutique

L'Arrêté Royal du 21 décembre 2001 et plus particulièrement l'article 6 énonce que la plus-value thérapeutique qui justifie une classe 1, est évaluée en fonction d'un ou de plusieurs des critères repris à l'article 4:

1. la valeur thérapeutique;
2. le prix;
3. l'intérêt de la spécialité dans la pratique médicale en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux;

4. l'incidence budgétaire pour la collectivité;
5. le rapport entre le coût pour l'assurance et la valeur thérapeutique.

La valeur thérapeutique est elle-même définie à l'article premier, 21°) du même Arrêté.

Doivent être pris en considération :

- l'efficacité ;
- l'utilité ;
- les effets indésirables ;
- l'applicabilité ;
- le confort.

Cette valeur thérapeutique se situe aux niveaux de la morbidité, de la mortalité ou de la qualité de vie. Une spécialité possède une plus-value thérapeutique lorsque le traitement à l'aide de la spécialité en question donne lieu à une valeur thérapeutique supérieure à celle d'un traitement standard reconnu.

1) La valeur thérapeutique

Les études de phase III soumises à l'EMA (BENCHMRK 1 & 2) ont été réalisées chez des patients infectés par des souches de VIH résistantes à la plupart des antirétroviraux disponibles. Les possibilités thérapeutiques pour ces patients étaient par conséquent extrêmement limitées.

ISENTRESS, dans ce contexte, a été ajouté à une thérapie de base optimisée (TO) et comparé à un placebo ajouté à un TO.

Lors de la réalisation des études BENCHMRK, l'efficacité du raltégravir chez cette population n'était pas encore établie. Il eut été inacceptable pour l'éthique médicale, de ne pas offrir à tous les patients les bénéfices d'un traitement de base optimisé en fonction des caractéristiques individuelles de chaque patient et pouvant dès lors comprendre les dernières thérapies disponibles (FUZEON, APTIVUS et PREZISTA par la suite).

La méthodologie suivie est comparable à celle utilisée pour l'enregistrement des médicaments FUZEON (études TORO 1 & 2) (décision du Ministre 24-01-04 et révision 29-09-06), APTIVUS (études RESIST 1 & 2) (décision du Ministre 20-09-06) et PREZISTA (études POWER 1 & 2), médicaments qui ont tous été admis en classe I.

Lors d'une évaluation précédente, la CRM a admis l'avis des experts consultés pour qui: *"Une efficacité d'un médicament anti-infectieux sur un germe résistant représente une plus-value thérapeutique par rapport aux médicaments qui ne sont plus efficaces"* (décision du Ministre pour APTIVUS, § 3.III, 20-09-2006)

Commentaire de la CRM

La CRM mentionnait dans le rapport de l'Aptivus : « La question d'une plus value thérapeutique peut aussi se poser en ces termes : une efficacité d'un médicament anti-infectieux sur un germe résistant représente-t-elle une plus value thérapeutique par rapport aux médicaments qui ne sont plus efficaces sur ce germe devenu résistant aux autres antirétroviraux ? Si la réponse de la CRM à cette question est oui, le tipranavir (associé au ritonavir) représente donc une plus-value thérapeutique d'après les éléments du dossier. »

Il reste à déterminer si cette plus-value ainsi définie par la CRM correspond bien aux exigences légales pour une classe I : spécialité ayant une plus-value thérapeutique démontrée par rapport aux alternatives thérapeutiques existantes, la valeur thérapeutique étant définie comme se situant aux niveaux de la morbidité, de la mortalité ou de la qualité de vie.

Firme :

- L'efficacité globale.

ISENTRESS, en association à un TO permettant aux patients de bénéficier des plus récentes molécules antirétrovirales disponibles au moment de la réalisation des essais de phase III, possède une activité antirétrovirale et une efficacité immunologique significativement supérieure à un TO associé au placebo (p.113 dossier original).

Dans les analyses des paramètres secondaires, il est démontré qu'ISENTRESS est efficace lorsque plus aucun médicament dans le TO n'est testé actif (résultats à 16 semaines tableaux 22 et 23 p.106 et 107 dossier original). Les résultats sont à présent confirmés à 48 semaines (posters CROI ; 2008, en annexe).

Commentaire de la CRM

Les tableaux 22 et 23 figurant aux pages 106 et 107 du rapport de la firme concernent « le taux de réponse virologique (VIH RNA<400 copies/ml) à la 16^{ème} semaine en fonction de facteurs de pronostic » pour les études P018 et P019, c'est-à-dire le critère primaire de ces études. Ils n'apportent pas de données suffisamment précises pour montrer une efficacité persistante du raltégravir en cas de résistance du VIH à tous les antirétroviraux (tests pour le darunavir, l'enfuvirtide et le tipranavir non mentionnés).

Des résultats mentionnés dans un poster demandent confirmation dans une publication.

Firme :

- Efficacité comparée versus FUZEON et versus PREZISTA (p.67 du dossier original).

Bien que nous ne disposions pas d'étude comparative directe, des analyses (post hoc) de sous-groupes nous permettent de constater qu'ISENTRESS est au moins aussi efficace que FUZEON et PREZISTA (p.67 du dossier original).

ISENTRESS a une efficacité "supplémentaire" comparée à une association optimale d'antirétroviraux qui incluait FUZEON. Un plus grand pourcentage de patients avait une charge virale indétectable. Ce résultat vaut également pour les patients qui recevaient FUZEON pour la première fois lors de l'inclusion dans l'étude. Dans cette situation, nous pouvons considérer que les souches VIH étaient toujours sensibles à ce médicament (p.68 du dossier original + posters CROI; 2008).

Par rapport à PREZISTA, ISENTRESS démontre également une efficacité "supplémentaire" par rapport à un TO de base qui incluait ce médicament. Cette conclusion vaut également pour les patients qui étaient naïfs au PREZISTA et pour lesquels les souches infectantes étaient très probablement encore sensibles à cette molécule.

Ces analyses post-hoc de sous-groupes ne comprennent que peu de patients. Cependant, nous avons tenu à les réaliser afin de comparer l'efficacité d'un traitement comprenant du raltégravir par rapport à un traitement comprenant FUZEON et /ou PREZISTA.

Bien que la taille de l'échantillon dans ces analyses était petite comparée à la population totale de l'étude, après avoir ajusté les groupes en fonction des caractéristiques des patients, les résultats pour ces sous-groupes indiquent toujours une différence statistiquement significative en faveur d'ISENTRESS. Plus particulièrement, en raison du caractère non randomisé des comparaisons, nous avons ajusté par analyse de régression, les valeurs de base du comptage des CD4, la charge en ARN viral et le score de sensibilité génétique. Le rapport des cotes ainsi calculé donne une estimation de la possibilité d'atteindre la charge virale souhaitée en contrôlant les facteurs qui auraient pu confondre les résultats.

Enfin, comme le mentionne le rapport de la CRM (p. 12) le pourcentage de répondeurs (diminution de la charge virale) dans les études avec ISENTRESS est du même ordre que ceux des études avec PREZISTA ou APTIVUS.

Commentaire de la CRM

Comme le mentionne la firme, les analyses de sous-groupes sont réalisées post-hoc et les chiffres donnés dans le rapport de la firme le sont sur des slides dont la provenance n'est pas indiquée. Ces chiffres sont ceux observés au plus tard à 16 semaines (virological failures carried forward), sans données à 24 ni à 48 semaines.

La firme mentionnait dans son rapport (page 67) :

« lorsque Fuzeon et Prezista étaient simultanément présents dans la thérapie de base, le pourcentage de patients ayant un nombre de copies d'ARN viral < 400/ml est amélioré de 10% (NON SIGNIFICATIF) après 16 semaines par l'addition d'ISENTRESS versus placebo. »

Elle concluait en page 68 :

« De ces analyses l'on peut raisonnablement déduire qu'ISENTRESS est au moins aussi efficace qu'une association d'ARV comprenant les médicaments les plus récents et qu'il est probablement plus qu'une combinaison optimale d'ARV ne comprenant soit que Prezista, soit que Fuzeon. »

Ce texte reste donc très prudent au niveau de ses conclusions et le niveau de preuve avancé est celui de « probablement plus » efficace pour l'Isentress versus darunavir ou enfuvirtide et, versus association de darunavir et d'enfuvirtide, la différence n'est pas statistiquement significative. Pour son modèle pharmaco-économique, la firme considère que le raltégravir est non inférieur à l'enfuvirtide.

A titre d'information, la Revue Prescrire vient de publier son analyse du dossier Isentress et mentionne :

dans les études BENCHMRK, « lorsque le traitement optimisé contenait de l'enfuvirtide ou du darunavir, 90% des malades ont eu une charge virale inférieure à 400 copies par ml lorsqu'on a ajouté le raltégravir versus 60% avec le placebo, soit une différence statistiquement significative. Mais lorsque le traitement contenait **à la fois** enfuvirtide + darunavir, l'ajout de raltégravir n'a pas apporté d'efficacité supplémentaire. » (LRP 2008 ;28(294) :251).

Firme :

- L'utilité.

Elle est démontrée par l'expérience de l'usage compassionnel en France et en Belgique. Chez un bon nombre de patients, ISENTRESS permet de contrôler la multiplication de souches VIH devenues multirésistantes et qui plaçaient les patients infectés dans une situation de risque létal particulièrement élevé.

Dans les conditions de l'usage compassionnel, ISENTRESS offre souvent l'unique possibilité d'un sursis supplémentaire. Il a permis de diminuer la charge virale et d'augmenter la défense immunitaire ce qui s'accompagne d'une diminution du risque d'infections opportunistes et représente un gain d'années de vie.

Commentaire de la CRM

Un rapport circonstancié et validé de ces affirmations permettrait à la CRM d'en juger.

Les données fournies par la firme concernant l'ATU en France ne semblent pas confirmer que le raltégravir soit « souvent l'unique possibilité d'un sursis supplémentaire ».

Firme :

- Les effets indésirables.

Les données issues des études cliniques montrent qu'ISENTRESS, en association à un traitement optimisé de base, possède un bon profil de tolérance, comparable à celui du traitement optimisé seul. (Rapport CRM, 3.3.1.2. p.13).

L'ajout d'ISENTRESS à un TO n'augmente pas les effets secondaires.

Par rapport à FUZEON

Lors des études TORO 1 et 2, des réactions locales à l'injection sous-cutanée furent observées chez 98% des patients sous FUZEON (douleur, induration, érythème, nodule) (décision du Ministre 24-01-04).

Par rapport aux inhibiteurs de protéases (IP)

Les limitations de l'usage des IP ont été présentées en détail dans le dossier original aux pages 31 et suivantes.

PREZISTA et APTIVUS doivent être boostés par NORVIR pour maintenir les concentrations plasmatiques à des niveaux inhibiteurs. Cette association a des effets indésirables sur le transit intestinal, le foie et le profil lipidique.

Les études avec ISENTRESS démontrent que ce médicament n'augmente pas les effets indésirables lorsqu'il est ajouté à une thérapie optimisée qui incluait souvent un IP.

En particulier ISENTRESS a un effet neutre sur les lipides.

Commentaire de la CRM

Ces affirmations ne peuvent remplacer une comparaison directe, médicament versus médicament, ni une nécessaire observation à plus long terme pour les effets indésirables.

Firme :

- L'applicabilité.

ISENTRESS peut être pris avec un grand nombre de médicaments souvent indispensables chez les patients VIH positifs. Il peut être associé à pratiquement tous les autres antirétroviraux.

La plupart des IP présentent des interactions qui limitent leur association avec d'autres médicaments.

ISENTRESS peut-être pris à jeun ou avec des aliments. Les autres antirétroviraux doivent être pris soit à jeun, soit avec des aliments (p.ex. APTIVUS et PREZISTA).

En raison du mécanisme d'action agissant à un autre niveau de la réplication virale que tous les autres antirétroviraux disponibles, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres classes contrairement aux résistances croisées potentielles au sein de la classe des IP (y compris avec PREZISTA et APTIVUS).

Commentaire de la CRM

Le fait d'affirmer qu'il n'y a pas de résistance croisée parce que le médicament a un autre mécanisme d'action est un argument en soi faible (voir la résistance aux antibiotiques) et de nouvelles molécules possédant un même mécanisme d'action peuvent encore se révéler efficaces si d'autres médicaments du même groupe ne sont plus efficaces (par exemple l'étravirine). Il n'y a dans les publications disponibles dans le dossier, publications d'observation à court terme, pas d'indication d'une survenue d'une résistance croisée avec d'autres antirétroviraux. Le recul est cependant trop limité pour pouvoir conclure sur un long terme. Par contre la résistance observée dans les études pour le raltégravir demande confirmation. Dans le rapport complet de l'étude 018, un chiffre de 5,2% à 24 semaines de mutations géniques en lien avec une résistance est cité. A nouveau, une comparaison avec d'autres médicaments n'est pas donnée.

Firme :

- Le confort.

ISENTRESS peut être pris avec un grand nombre de médicaments.

Il peut être pris à jeun ou avec des aliments.

Il est administré par voie orale en un seul comprimé deux fois par jour.

FUZEON se présente sous forme d'une poudre. Une solution pour injection sous-cutanée doit être reconstituée avec une ampoule de solvant ce qui peut prendre jusqu'à 45 minutes (voir rapport de la révision de FUZEON 29-09-2006).

La prise orale biquotidienne est beaucoup moins "traumatisante" que des injections sous-cutanées 2 fois par jour à administrer chroniquement chez des patients traités pour VIH dont le panicule graisseux sous-cutané est souvent très réduit.

Il s'agit selon nous, d'une évidence clinique telle quelle ne doit pas être démontrée formellement.

PREZISTA et APTIVUS doivent être associés avec prudence à d'autres médicaments en raison de nombreuses interactions.

Ils doivent être administrés durant un repas.

Deux comprimés de PREZISTA + un comprimé de NORVIR doivent être pris deux fois par jours (6 comprimés / jour + les autres médicaments nécessaires).

Pour APTIVUS, 2 comprimés associés à 2 comprimés de NORVIR doivent être pris deux fois par jour (8 comprimés / jour + les autres médicaments nécessaires).

La réduction du nombre de comprimés à prendre est un avantage. Elle favorise l'observance des patients.

La simplicité du schéma thérapeutique est recommandée dans toutes les directives.

Commentaire de la CRM

Il reste à montrer que ces différences apportent un bénéfice réel dans la pratique.

Firme :

" La valeur thérapeutique située au niveau de la qualité de vie". (art 1, 21° AR 21-12-2001)

Considérant toutes les propriétés reprises ci-dessus, il est évident que la qualité de vie des patients traités avec ISENTRESS sera améliorée par rapport à FUZEON et PREZISTA ou APTIVUS.

L'arrêté royal n'impose pas que la qualité de vie soit mesurée par un questionnaire spécifique. Les propriétés qui confèrent à ISENTRESS une valeur thérapeutique additionnelle, peuvent être "interprétées" avec le bon sens clinique en termes de qualité de vie.

Commentaire de la CRM

La définition d'évidence est : « caractère de ce qui s'impose à l'esprit avec une telle force qu'il n'est besoin d'aucune autre preuve pour en connaître la vérité, la réalité. »

Une « évidence » pour la firme ne peut avoir valeur de preuve pour la CRM. L'arrêté royal n'impose pas de questionnaire spécifique pour évaluer la qualité de vie, mais il n'est pas possible

d'évaluer celle-ci autrement que par un questionnaire validé pour apporter un argument pertinent au dossier.

Firme :

"La valeur thérapeutique située au niveau de la morbidité et de la mortalité ". (art 1, 21° AR 21-12-2001)

ISENTRESS diminue la charge virale chez un pourcentage élevé de patients. Il augmente également le nombre de CD4. Il est démontré que ces deux paramètres sont en corrélation directe avec le développement d'infections opportunistes ou du SIDA. Eux-mêmes sont directement liés à la morbidité et à la mortalité. (Références 33 et 34 du rapport d'évaluation PE, dossier original p.14)

Dans l'évaluation pharmaco-économique il a été calculé qu'ISENTRESS augmentait l'espérance de vie de 4,6 QUALYs (voir dossier original) par rapport à un traitement optimisé.

Commentaire de la CRM

Les études publiées n'apportent aucun élément de preuve dans ce domaine avec le raltégravir.

Firme :

Conclusion

Plusieurs des qualités reprises ci-dessus sont mentionnées dans le rapport de la CRM.

Des avantages bien réels par rapport aux comparateurs potentiels peuvent être mis en évidence sans étude de comparaison directe et selon les critères prévus par l'Arrêté Royal.

Ces avantages ne sont pas pris en considération pour reconnaître la valeur thérapeutique ajoutée d'ISENTRESS.

Cette attitude est en contradiction avec le contenu du rapport et n'est pas justifiée par une réfutation précise des éléments positifs.

L'absence de comparaison directe ne résiste pas à l'évaluation de ce qui est possible et éthiquement acceptable de réaliser dans l'expérimentation de médicaments antirétroviraux en phase de développement.

Aucune comparaison directe n'était disponible lors de l'évaluation des derniers médicaments anti-VIH reconnus comme classe 1.

Un changement dans l'approche de l'évaluation n'est pas justifié par des modifications importantes des connaissances dans le traitement des infections par VIH.

Au contraire, on peut déduire des dernières directives que l'importance de disposer d'un nombre plus important de médicaments actifs lorsque les antirétroviraux classiques sont dépassés, reste de la plus grande actualité.

Le nouveau mécanisme d'action de raltégravir offre incontestablement des possibilités thérapeutiques supplémentaires.

Commentaire de la CRM

La firme n'apporte pas de nouvel élément au dossier permettant de revoir la précédente appréciation de la CRM.

Firme :

2) Le prix (2^{ème} critère de l'art AR 21-12-2001)

Par rapport à FUZEON, le prix proposé pour le remboursement d'ISENTRESS est inférieur de moitié.

Par rapport à PREZISTA boosté par 200 mg de NORVIR, la différence de prix est de seulement 3,75 €/j (vs PREZISTA-NORVIR 29,91 – (24,43+1,73)), elle est < à 1€/j comparée à APTIVUS boosté par 400 mg de NORVIR. La différence nous paraît justifiée par le fait qu'ISENTRESS est le premier médicament qui inhibe l'intégration du génome VIH dans celui de la cellule hôte. Ce mode d'action lui permet de conserver une efficacité sur des virus multi-résistants (y compris aux IP) et d'atteindre un pourcentage plus important de patients ayant une charge virale indétectable par rapport à un traitement optimisé (y compris lorsque le TO comprend éventuellement FUZEON, du PREZISTA ou APTIVUS (poster CROI ; 2008).

Commentaire de la CRM

L'apparition de résistance du VIH à un antirétroviral est liée à son utilisation et entraîne des conséquences pour le patient traité par ce médicament ou pour ceux qui seraient infectés par ce virus devenu résistant. Selon l'ordre d'introduction des antirétroviraux dans le schéma thérapeutique, l'affirmation que l'Isentress représente un intérêt supérieur est donc inexacte dans

la réalité : tout nouveau médicament (parmi les médicaments récemment mis sur le marché) pour lequel le patient est « naïf » représente un « intérêt supérieur » par rapport aux médicaments que le patient a déjà pris. Cet argument ne semble donc pas suffisant pour motiver une différence de prix par rapport à des médicaments apportant le même avantage.

Firme :

3) L'intérêt de la spécialité en fonction des besoins thérapeutiques et sociaux (3^{ème} critère de l'art AR 21-12-2001)

ISENTRESS apporte indéniablement une amélioration des possibilités thérapeutiques à un bon nombre de patients.

L'indication reconnue par l'EMEA place ISENTRESS comme alternative à des médicaments existants dont certains sont plus onéreux. L'EMEA a attesté de l'importance et de l'urgence de disposer d'antirétroviraux possédant les caractéristiques d'ISENTRESS en évaluant très rapidement les données disponibles et en octroyant cette indication.

Commentaire de la CRM

La CRM n'a pas mis en doute que le raltégravir pouvait apporter une possibilité thérapeutique complémentaire et tente d'analyser le plus précisément possible sa place dans une prise en charge médicamenteuse de l'infection au VIH.

Firme :

4) L'incidence budgétaire pour la collectivité compte tenu des objectifs budgétaires (4^{ème} critère de l'art AR 21-12-2001)

Telle que nous l'avons calculée, l'incidence budgétaire est positive pour la collectivité. Notre analyse est basée sur les avis des meilleurs cliniciens dans le domaine et est détaillée de manière précise dans le dossier initial.

Le rapport de la CRM estime les explications "incompréhensibles".

Nous demandons à la CRM de consulter les experts qui nous ont guidés dans la détermination du nombre de patients qui pourraient bénéficier d'ISENTRESS.

Le calcul proposé par la CRM pour l'impact budgétaire (p. 20 du rapport) repose sur une hypothèse erronée et qui ne correspond pas à la pratique.

ISENTRESS, comme nous l'avons expliqué dans le dossier initial, *remplacera toujours un ou des médicaments inactifs*. Il sera utilisé *avant FUZEON* en raison de sa plus grande maniabilité et de sa meilleure tolérance.

FUZEON sera peut être utilisé *plus tardivement* dans l'évolution de l'infection, également en remplacement d'autres médicaments devenus inactifs. Le nombre de patients se trouvant *en situation désespérée* sera fortement diminué par l'usage simultané de plusieurs antirétroviraux actifs et mieux tolérés que FUZEON.

Commentaire de la CRM

Le rapport de la CRM mentionnait : « limiter, dans la population cible pour ce traitement, le nombre de patients qui seraient mis sous traitement avec le raltégravir à 20% est peu compréhensible ». La firme n'apporte ici aucun élément de réponse. Plus loin dans son document de réponse, elle rapporte que « les spécialistes du traitement des infections par VIH » estiment que le pourcentage de patients concernés par le raltégravir devrait varier, en fonction des caractéristiques de la population qu'ils soignent, de quelques % à une trentaine de %, soit une moyenne de 20%. »

Cette estimation, non accompagnée de documents de référence précis, est aléatoire. Tous les experts belges ont-ils été consultés ? Les caractéristiques de leurs populations de patients infectés par le VIH varient-elles vraiment de quelques % à 30% pour les résistances ?

L'affirmation « ISENTRESS, comme nous l'avons expliqué dans le dossier initial, *remplacera toujours un ou des médicaments inactifs*. Il sera utilisé *avant FUZEON* en raison de sa plus grande maniabilité et de sa meilleure tolérance. » ne correspond pas du tout aux schémas thérapeutiques utilisés dans les

études fournies ni à la réalité du terrain illustrée dans les données fournies par la firme elle-même sur les 12 premiers mois de l'ATU d'Isentress en France (46,4% de co-traitement avec l'enfuvirtide).

Selon des experts, la situation ne serait pas identique en Belgique par rapport à la France, le raltégravir allant être davantage proposé à des patients intolérants au Fuzeon.

Firme :

5) Le rapport entre le coût pour l'assurance et la valeur thérapeutique (5^{ème} critère de l'art AR 21-12-2001)

Au regard des éléments énumérés ci-dessus il est, à notre avis, positif.

Avec des données très largement comparables, les derniers antirétroviraux (FUZEON, APTIVUS, PREZISTA) ont obtenu une classe 1.

Les arguments mentionnés dans ce premier rapport de la CRM pour rejeter la plus-value thérapeutique et l'intérêt social d'ISENTRESS ne sont pas fondés par des chiffres précis récents ou des preuves établies.

Commentaire de la CRM

La CRM n'a pas mis en doute tout intérêt pour ce médicament et tente d'analyser le plus précisément possible sa place dans une prise en charge médicamenteuse de l'infection au VIH. La firme ne fournit pas de preuves nouvelles. Pour ce qui est de l'appréciation par la CRM de la plus value thérapeutique éventuelle de l'Isentress, chaque argument de la firme est analysé dans ce rapport et dans le précédent afin de préciser si les preuves apportées peuvent permettre de conclure à la satisfaction des exigences légales. La conclusion de la CRM est reprise au point 4.3.

2) REPONSES AUX OBJECTIONS DU RAPPORT DE LA CRM

1) *Comparaison seulement versus placebo.*

Firme :

Nous avons largement expliqué les raisons éthiques et cliniques qui ont justifié la méthodologie des études pivots.

Ce n'est que lorsqu'un médicament a démontré son efficacité par rapport à une thérapie de base optimisée que différentes stratégies d'association pourront éventuellement être comparées.

Il est difficile cependant de définir exactement le comparateur idéal car un antirétroviral *n'est plus jamais donné en monothérapie.*

Les médicaments choisis pour l'association de base doivent tenir compte des caractéristiques individuelles des patients. Il est donc difficile de la standardiser.

Avec la découverte de nouveaux antirétroviraux plus actifs ou mieux tolérés, une stratégie actuelle peut se révéler obsolète après quelques mois.

C'est d'ailleurs pour cela que des médicaments non encore commercialisés comme APTIVUS et PREZISTA, ont été autorisés dans le TO des études BENCHMRK.

Le programme de développement d'ISENTRESS continue dans d'autres groupes de patients.

Le système du chapitre IV, bien qu'administratif et contraignant pour les praticiens, permet à la collectivité de rembourser ISENTRESS chez certains patients seulement sans attendre les résultats des études complémentaires. Cette démarche a été suivie pour les derniers antirétroviraux.

Commentaire de la CRM

Il n'y a pas de comparaison publiée entre le raltégravir et un autre médicament antirétroviral dans le cadre d'un traitement optimisé, comparaisons disponibles pour l'Aptivus et le Prezista, par exemple.

2) *Pas de preuves de l'amélioration de la qualité de vie.*

Firme :

ISENTRESS augmente très certainement le confort lors des prises par rapport à APTIVUS, PREZISTA et FUZEON.

[Commentaire de la CRM](#)

[Voir réponse plus haut \(paragraphe « Le confort »\)](#)

3) *Absence de preuve d'une réduction de la mortalité ou de la morbidité versus un comparateur.*

Firme :

Nous avons démontré plus haut que des preuves indirectes mais évidentes, ont été apportées. Elles sont du même ordre que celles disponibles pour les 3 derniers antirétroviraux remboursés en classe 1.

Il a été calculé qu'ISENTRESS augmentait l'espérance de vie de 4,6 QUALYs par rapport au traitement optimisé.

[Commentaire de la CRM](#)

La CRM avait souligné dans son rapport J60 que le modèle pharmaco-économique ne reposait sur aucune donnée clinique d'étude et que cette estimation de différence pour l'espérance de vie n'était donc pas étayée.

La CRM ne peut pas se ranger derrière des « preuves indirectes mais évidentes ».

4) *Remarque 3.1.3 page 9*

Firme :

La CRM cite la mention à propos de raltégravir reprise dans les directives de traitement de janvier 2008. Ces directives sont une adaptation de celles communiquées avec notre dossier (datées de décembre 2007).

Elles reconnaissent ISENTRESS comme un agent anti-VIH pleinement actif.

"With a unique mechanism of action and documented short term efficacy and safety, **raltegravir should be considered a fully active antiretroviral agent in treatment experienced patients** who are naïve to HIV integrase inhibitors".

Ces directives insistent aussi sur **l'importance de conserver, autant que possible, trois sinon deux antirétroviraux actifs**. Cette stratégie étant la plus efficace pour maintenir la charge virale sous la limite de détection de 50 copies/ml pendant une longue période et pour rétablir les défenses immunitaires (CD4).

Cette stratégie était déjà prônée par STRUBLE (2005), comme cité dans le rapport.

5) *Remarque 3.3.1.1 Efficacité page 11*

Etude de phase II : P005 (Grinsztejn, Lancet : 2007)

[Commentaires de la CRM.](#)

"L'activité du raltégravir est d'autant plus importante que le nombre de médicaments antirétroviraux encore actifs est élevé (tests génotypiques et phénotypiques)..."

Firme :

Remarque de MSD.

Cette observation est constante dans toutes les études évaluant les antirétroviraux et justifie les directives citées plus haut.

Toutefois, considérant les résultats présentés à la figure 3 de l'article de Grinsztejn repris dans le rapport de la CRM, ainsi que le petit nombre de patients évalués dans les différents groupes, il est erroné de déduire que raltégravir ne serait pas efficace s'il était utilisé sans FUZEON.

Des conclusions plus solides et pertinentes au niveau de l'efficacité d'ISENTRESS peuvent être déduites des études de phase III, BENCHMRK 1 & 2.

6) **Remarques au niveau de l'étude de pharmaco-économie**

[Le rapport J60 de la CRM mentionnait :](#)

"Le modèle envisage des résultats se maintenant sans progression sur les 5 premières années ; ceci ne repose sur aucune étude et les données disponibles montrent un léger fléchissement des résultats à 48 semaines (46% pour la dose de 2 X 400 mg dans l'étude GRINSZTEJN 2007, versus 56% à 24 semaines pour une charge virale < 50 copies/ml). Il se montre fort sensible à cet horizon temps qui est particulièrement difficile à prévoir à moyen ou long terme dans cette pathologie".

Firme :

L'étude de Grinsztejn était une étude de phase II ayant pour but d'évaluer plusieurs doses de raltégravir. Seuls 45 patients recevaient du raltégravir à la posologie de 2 x 400 mg et 45 patients étaient sous placebo associé à un traitement optimisé de base (TO).

L'activité antirétrovirale du raltégravir dans notre modèle économique était comparée au placebo + TO sur base des taux de transition estimés au départ, à 4 semaines et à 24 semaines dans les études de phase III BENCHMRK sur 703 patients inclus.

Les résultats à 48 semaines des études BENCHMRK récemment présentés, montrent que l'efficacité du raltégravir est maintenue entre la 24^{ème} semaine et la 48^{ème} semaine, les résultats au niveau des CD4 étaient même meilleurs à la semaine 48 qu'à la semaine 24 (voir posters CROI ; 2008).

Nous pouvons dès lors confirmer que les bénéfices en termes d'efficacité du raltégravir sont maintenus sur une plus longue durée. Le modèle pharmaco-économique est fondé sur des preuves solides.

Commentaire de la CRM

La firme apporte des résultats, non publiés, à 48 semaines. Cet ajout ne modifie pas l'analyse du modèle pharmaco-économique faite par la CRM ni ses conclusions.

Le rapport J60 de la CRM mentionnait :

"- Les analyses secondaires sont des analyses en sous-groupe, post-hoc, sur de faibles populations, avec donc un manque de puissance".

Firme :

Les analyses secondaires sont en effet basées sur des analyses post-hoc de sous-groupes ne comprenant que peu de patients. Nous avons tenu à réaliser ces sous-analyses afin de comparer l'efficacité d'un traitement comprenant du raltégravir par rapport à un traitement comprenant de l'enfuvirtide et du darunavir. Nous rapportons ces résultats comme analyses secondaires, ils ne sont pas compris dans le scénario de base.

Bien que la taille de l'échantillon dans ces analyses était petite comparée à la population totale de l'étude, après avoir ajusté les groupes en fonction des caractéristiques des patients, les résultats des analyses montrent encore une différence statistiquement significative en faveur d'ISENTRESS. L'ajustement par analyse de régression a porté sur les valeurs de base du compte de CD4, la charge en ARN viral et le score de sensibilité génétique. Le rapport des cotes ainsi calculé donne une estimation de la possibilité d'atteindre la charge virale souhaitée en contrôlant les facteurs qui auraient pu confondre les résultats.

Nous sommes cependant conscients qu'il s'agit d'analyses post-hoc de sous-groupes et nous les considérerons avec toutes les limitations qui y sont associées. Bien que la comparaison du raltégravir par rapport à l'enfuvirtide montrait une supériorité du raltégravir, nous avons préféré une hypothèse plus conservatrice et avons considéré que le raltégravir était non-inférieur à l'enfuvirtide dans notre modèle (mais avec le coût quotidien nettement inférieur de raltégravir).

Le rapport J60 de la CRM mentionnait :

« - Enfuvirtide: dans 17% des cas déjà administré avant l'élaboration du TO pour cette étude; dans TO dans 37% des cas dans cette étude malgré la possibilité de recours au darunavir (25 à 26% de prise) et tipranavir (25% de prise dans BENCHMRK) »

Firme :

La CRM s'étonne que dans le TO des études BENCHMRK, FUZEON était inclus chez 37% des patients (et 17% des patients recevaient FUZEON avant l'inclusion dans l'étude) alors qu'il n'y avait environ que 25% des patients chez qui PREZISTA faisait partie du TO et 25% chez qui APTIVUS était inclus dans le TO. Selon la CRM, il aurait pourtant été possible de recourir à ces derniers IP avant FUZEON.

Il faut d'abord rappeler que ces études ont été initiées au cours de l'année 2005.

- A l'initiation des études BENCHMRK, l'administration de darunavir (non commercialisé à ce moment) n'était pas autorisée. Elle ne l'a été qu'en cours d'étude (amendement au protocole) dans le cadre d'un usage compassionnel, ce qui explique le nombre moins élevé de patients chez qui ce médicament était inclus dans le TO.

- La majorité des patients dans les études BENCHMRK présentait déjà des résistances à la classe des PI. La valeur exacte des nouveaux IP n'était pas bien établie et beaucoup de médecins ont préféré dans ce cas, administrer une nouvelle classe thérapeutique à la place du darunavir ou du tipranavir,

Le rapport J60 de la CRM mentionnait :

"- La firme n'inclut pas dans son rapport d'étude de sensibilité probabilistique (Monte Carlo). Il n'est donc pas possible d'évaluer le niveau d'incertitude autour de l'ICER, comme il n'y a pas de "cost-effectiveness plane", ni de courbe "cost-accessability". Dans une situation où le modèle est dépendant du taux de CD4 et du niveau de résistance virale, il faudrait faire une analyse de sensibilité avec des taux de CD4 qui varient simultanément dans les deux groupes".

Firme :

Il faut remarquer que dans notre modèle, l'efficacité est basée sur des patients transitant à travers sept catégories différentes de charge virale et six catégories de taux de CD4 au cours du temps. Il nous est donc impossible de faire varier les taux de CD4 au cours du temps, vu que nous n'avons pas pris en considération les taux réels de CD4 mais nous avons plutôt considéré le pourcentage de patients qui transitait par chaque charge virale et taux de CD4 en fonction du temps. Afin de prendre en considération l'incertitude comprise dans chacun des taux de transition déterminant l'efficacité, nous donnons des résultats de l'ICER basés sur une analyse de sensibilité qui fait varier les taux d'échecs dans les 2 bras entre 1 et 16%. Ceci montre bien l'impact sur l'ICER quand les patients transitent de leur catégorie de charge virale et de CD4 actuelle vers la catégorie moins bonne suivante avec une probabilité de transition de 1 à 16% supérieure au scénario de base. En nous basant sur le tableau des résultats, nous voyons clairement que faire varier les taux de transition d'efficacité dans les 2 bras n'a qu'un impact très limité sur l'ICER.

7) Remarques au niveau de l'incidence budgétaire

Le rapport J60 de la CRM mentionnait :

"- Limiter, dans la population cible pour ce traitement, le nombre de patients qui serait mis sous traitement avec ISENTRESS à 20% est peu compréhensible".

Firme :

Il nous semble qu'il y a une confusion importante dans les définitions des groupes de patients considérés.

Les patients qui se trouvent en situation d'échec virologique ou d'intolérance majeure à une ou à des polythérapies antirétrovirales, qui, considérées ensemble, doivent finalement avoir comporté au moins un médicament de chacune des classes antirétrovirales suivantes: inhibiteurs de protéase, analogues non nucléosidiques de la transcriptase inverse, et analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse, sont souvent désignés en anglais par "triple class failure" -TCF- ou "triple class experienced"

La CRM reconnaît que cette population peut être évaluée à 500 patients par an.

Les spécialistes du traitement des infections par VIH ont été unanimes pour nous affirmer que, pour cette population de 500 patients, de nombreuses alternatives restent envisageables AVANT un recours potentiel à ISENTRESS. Comme précisé dans notre dossier original pour les patients répondant à la définition de TCF (p.124), il est par exemple le plus souvent possible de remplacer un INRTI par un autre ou un IP par un autre. Une première mutation de résistance aux analogues de la thymidine (TAM), peut réduire l'efficacité d'un INRTI, mais pas de tous.

Les 20% qui pourraient bénéficier d'ISENTRESS correspondent à une moyenne des avis de ces experts. En fonction des caractéristiques de la population qu'ils soignent, le pourcentage de patients concernés par ISENTRESS variait de quelques % à une trentaine de %.

Personne ne dispose de certitude mais, considérant l'expérience limitée avec ISENTRESS, la majorité des cliniciens l'utiliseront plus facilement lorsque la situation des patients est plus complexe et empêche de recourir aux antirétroviraux "classiques".

Nous insistons fortement pour que la CRM consulte ces cliniciens qui confirmeront certainement que le % avancé n'est ni incompréhensible, ni déraisonnable.

Commentaire de la CRM

Voir commentaire plus haut au point 4).

Le rapport J60 de la CRM mentionnait :

"- L'incidence budgétaire ne couvre que la première année, pour un autre antirétroviral récemment mis sur le marché les prévisions donnaient un doublement pour le budget la 2^{ème} année et un quadruplement pour celui de la 4^{ème} année."

Firme :

Plusieurs nouveaux médicaments antirétroviraux sont en fin de développement et seront bientôt disponibles.

Notre société réalise des études qui établiront la possibilité d'utiliser ISENTRESS chez un groupe de patients différent de celui que les connaissances actuelles indiquent.

Des articles sont publiés qui questionnent le choix des INRTI en première intention.

Le choix des meilleures solutions en fonction de l'évolution de chaque malade, est en constante évolution.

Nous sommes d'accord avec l'opinion de la CRM émise lors de l'évaluation d'APTIVUS "*des prévisions à plus long terme qu'un an semblent fort hasardeuses* (Décision du Ministre, 20-0906; III.4 incidence budgétaire & Dossier initial page 130).

Pour preuve de l'évolution rapide des pratiques, nous constatons que les prévisions de l'impact budgétaire de FUZEON faites lors de la demande initiale de remboursement, n'ont pas été atteintes lors de la révision de l'évaluation.

D'après les estimations IMS (12-2007) nous évaluons à 18 les patients traités avec APTIVUS, (disponible depuis le 01-10-06), 80 patients seraient traités avec PREZISTA (disponible depuis le 01-07-07) et environ 40 avec FUZEON (disponible depuis le 01-04-04) Ce dernier est moins utilisé depuis la disponibilité des IP de dernière génération.

Il ne semble pas que le nombre de patients qui arrivent au bout des possibilités des traitements classiques et sont traités avec les antirétroviraux récents, soit en expansion incontrôlée.

Commentaire de la CRM

La firme n'apporte pas d'élément neuf suffisamment précis pour étayer une incidence budgétaire pour les prochaines années.

Le rapport J60 de la CRM mentionnait :

"- L'économie prévue par la firme repose sur le fait qu'ISENTRESS sera préféré à FUZEON, dans la pratique, il n'est pas du tout certain qu'il en sera de même et qu'une association des deux médicaments ne sera pas souvent envisagée".

Firme :

Comme nous avons essayé de l'expliquer dans notre dossier original (p.125), les patients chez qui ISENTRESS sera le plus évidemment indispensable sont les patients chez qui des souches résistantes à la plupart des antirétroviraux disponibles ont été sélectionnées ou chez qui les seuls médicaments alternatifs encore actifs ne peuvent être utilisés sans intolérance sévère ou risque inacceptable.

Pour ces patients, les médecins sont à la recherche "d'une thérapie de sauvetage" associant si possible plusieurs médicaments testés actifs et si possible, agissant par un mécanisme non utilisé jusqu'alors.

Nous sommes convaincus que ces patients sont ceux qui sont actuellement traités par FUZEON ou sont inclus dans des programmes compassionnels ou encore participent à des études de médications non enregistrées (comme par exemple l'étravirine associée à PREZISTA et à EPIVIR, comme inhibiteur nucléosidique "freinateur". Les souches résistantes à ce dernier médicament sont le plus souvent plus lentes à se multiplier).

Seul le groupe traité actuellement par FUZEON est réellement à charge de la collectivité. Cette estimation est confirmée par une utilisation de FUZEON moins fréquente que prévue. Les IP de dernière génération, l'usage compassionnel d'ISENTRRESS, de maraviroc et d'autres médicaments en développement comme l'étravirine repousse fortement dans le temps le recours à FUZEON. La difficulté d'administration et les effets secondaires extrêmement gênants poussent les cliniciens et les patients à n'accepter ce médicament *que lorsqu'il n'y a vraiment plus d'autre alternative*. Il est à remarquer que pour les patients qui ne peuvent ou ne veulent pas être traités avec FUZEON, l'alternative est une accumulation d'antirétroviraux (jusqu'à 7 médicaments) pas ou faiblement actifs. Considérant les avantages d'applicabilité, de tolérance, de confort d'utilisation et de prix, nous sommes convaincus qu'ISENTRRESS devrait être utilisé avant FUZEON. L'usage de FUZEON sera fortement retardée par l'admission d'ISENTRRESS au remboursement. Ce n'est que lorsque le virus aura sélectionné des souches résistantes à tous les médicaments les plus récents et à venir, que FUZEON sera à nouveau considéré. Cette situation n'est à envisager seulement qu'à plus long terme car, lorsque la multiplication du virus est inhibée à plusieurs niveaux différents, (modes d'action différents des antirétroviraux associés) l'émergence de souches résistantes est nettement moins probable. La charge virale est maintenue indétectable beaucoup plus longtemps pour autant que les médicaments soient correctement pris. Une bonne tolérance et une facilité à l'usage sont des éléments importants qui favorisent l'observance thérapeutique des patients. La population pour laquelle nous avons proposé le remboursement d'ISENTRRESS est composée de patients ayant déjà été traités par plusieurs associations d'antirétroviraux et qui, présentent un échec viral ou une intolérance majeure. Le traitement que préconisent les directives internationales (association de médicaments actifs et bien tolérés - DHHS 2008 -) ne peut se concevoir sans le recours à ISENTRRESS. *Au bout de 12 mois*, le nombre de patients répondant à ces conditions devrait être proche de 320- 350 patients selon les estimations que nous avons reçues des experts du traitement des infections VIH.

[Commentaire de la CRM](#)
[Voir commentaire au point 4\).](#)

[Le rapport J60 de la CRM mentionnait :](#)
["Le coût pharmaceutique "conservateur" estimé est donc de 29,91 x 365 jours x 500 patients = 5,5 millions".](#)

Firme :

Cette estimation est une hypothèse fortement exagérée qui pourrait effrayer les preneurs de décision et les induire en erreur.

Elle est irréaliste parce qu'elle affirme que tous les patients en échec thérapeutique qui ont reçu au moins un seul médicament de chacune des classes recevront systématiquement et dès le premier jour de remboursement, ISENTRRESS ajouté à l'association alternative.

Tous ces patients recevraient systématiquement au moins quatre antirétroviraux !

Par rapport aux évaluations faites pour FUZEON, de la population infectée par VIH et en échec avec au moins un médicament de chaque classe thérapeutique, le nombre de patients réellement traités par FUZEON est resté inférieur aux prévisions. La mise à disposition de PREZISTA et d'APTIVUS ainsi que les programmes compassionnels et les études cliniques ont encore diminué le nombre de patients traités par ce médicament dont l'emploi semble limité par la tolérance. (estimations IMS).

L'hypothèse d'un *ajout systématique* d'ISENTRRESS aux médicaments utilisés actuellement *chez tous les "500 patients"* en échec avec un médicament des trois classes, sans substitution aucune, est vraiment excessive.

Cette hypothèse n'est soutenue par aucune directive et ne correspond pas à la réalité clinique telle qu'elle nous a été décrite par les experts belges du traitement des infections par VIH.

Les directives internationales insistent pour maintenir *plusieurs antirétroviraux actifs* dans l'association proposée en cas d'échec thérapeutique. Elles préconisent aussi *une polythérapie la plus simple et la mieux tolérée possible* en fonction des conditions médicales de chaque patient.

Au maximum, si 37% des 40 patients traités actuellement par FUZEON (c.à.d. le % observé dans les études BENCHMRK) recevaient en plus ISENTRRESS, ce groupe compterait 15 patients.

Enfin, et toujours selon les experts consultés, la majorité des patients traités sont stabilisés et leur charge virale sous contrôle. A l'échelle nationale, seule une vingtaine de patients par mois serait en échec

thérapeutique et correspondrait aux conditions qui rendent ISENTRESS utile. Si ces patients recevaient tous ISENTRESS, à l'issue de 12 mois, 240 patients seraient traités avec celui-ci. En ajoutant ceux qui reçoivent déjà actuellement ISENTRESS au travers des programmes compassionnels, le nombre de 323 patients semble réaliste.

Commentaire de la CRM

La firme évoque un chiffre de 323 patients et évoquait un chiffre de 320 à 350 patients au paragraphe précédent. En reprenant ce chiffre de 350 patients, le coût médicamenteux du raltégravir atteindrait, par an pour l'INAMI la somme de 29,91euro x 365 jours x 350 patients soit 3,8 millions d'euro.

L'impact budgétaire global est dépendant de l'épargne possible au niveau d'autres traitements antirétroviraux qui ne seraient pas initiés. La majorité de ces traitements sont moins coûteux que l'Isentress ; seul le Fuzeon est plus onéreux. Son utilisation concomitante ou non à celle du raltégravir a été précédemment longuement discutée dans ce rapport.

REPONSES DE LA FIRME AUX QUESTIONS DE LA CRM

QUESTION DE LA CRM

Dans l'étude P005 (GRINSZTEJN 2007) l'efficacité semble identique versus placebo, pour les doses d'ISENTRESS de 2 x 200 mg, 400 mg ou 600 mg par jour; pourquoi la dose de 2 x 400 mg a-t-elle été choisie comme posologie de référence ?

Firme :

Dans le traitement de l'infection par le VIH, le maintien d'une suppression complète de la réplication virale est essentiel afin de minimiser le risque de développer une résistance avec pour conséquence l'échec thérapeutique. C'est pour cette raison que la dose maximale tolérée est souvent la dose choisie pour le traitement.

Dans les études de phase II, ISENTRESS a montré une efficacité puissante et durable à toutes les doses étudiées. Il n'est pas apparu de toxicité liée à la dose ou limitant celle-ci.

Les résultats des études de phase II n'ont pas montré de différence d'efficacité ou de sécurité entre les différentes doses étudiées (200, 400, 600 mg) après 48 semaines.

Des analyses approfondies de pharmacocinétique/pharmacodynamique n'ont pas identifié de relation entre la pharmacocinétique du raltégravir et les résultats cliniques. Les doses étudiées de raltégravir se situent sans doute au niveau du plateau de la courbe dose/réponse.

Afin de conserver une marge pour la sécurité et l'efficacité lorsque le raltégravir est co-administré avec des inhibiteurs ou des inducteurs de l'UGT1A1, la dose intermédiaire de 400 mg a été considérée comme la plus appropriée.

QUESTION DE LA CRM

Si ISENTRESS est admis au remboursement, qu'advient-il des patients sous FUZEON à ce moment-là ? Ce traitement par FUZEON sera-t-il arrêté ?

Firme :

Si ISENTRESS est remboursé, les patients actuellement sous FUZEON répondront à une des trois catégories suivantes :

- Les patients sont traités par au moins deux antirétroviraux actifs et ne sont pas en échec thérapeutique. Ils acceptent les inconvénients liés au schéma thérapeutique suivi. Ces patients continueront ce traitement. En cas d'échec ultérieur d'un des antirétroviraux, ISENTRESS pourrait être envisagé dans le futur ;
- Les patients sont infectés par des souches de VIH qui ne paraissent plus sensibles qu'au FUZEON. Le clinicien proposera très probablement de remplacer les antirétroviraux inactifs par ISENTRESS pour répondre aux directives internationales (au moins deux antirétroviraux actifs, simplification, recherche de la meilleure tolérance). Le coût d'ISENTRESS pour la collectivité ne doit pas être

- totalemment ajouté aux coûts actuels du traitement. Il remplacera un ou deux médicaments inactifs. S'il y a un surcoût résiduel, il s'accompagnera d'une efficacité thérapeutique améliorée comme démontré par les études ;
- Chez les patients chez qui deux antirétroviraux au moins sont toujours "actifs" aux tests, il se peut que FUZEON entraîne des effets indésirables si sévères que le patient puisse souhaiter arrêter ce médicament et le remplacer par ISENTRESS.
- A défaut de chiffre précis, on pourrait retenir le pourcentage de 37% de patients (celui qui est observé dans les études BENCHMRK) qui prendront ISENTRESS + FUZEON. Les dernières statistiques IMS situent le nombre de patients traités par FUZEON à 40. Donc 15 patients (sur les 223 prévus après un an) pourraient être traités par ISENTRESS + FUZEON.

Commentaire de la CRM

Les données Pharmanet indiquent 82 patients avec au moins un conditionnement remboursé d'enfuvirtide en 2005 et 86 en 2006.

QUESTION DE LA CRM

Pourra-t-il éventuellement être réinstauré en fonction de l'évolution de la situation du patient ?

Firme :

FUZEON peut avoir été arrêté en raison d'une intolérance majeure ou d'une perte d'efficacité. Dans le cas d'abandon dû à une intolérance majeure, le patient pourrait être contraint à reprendre le traitement par FUZEON, si aucune autre alternative ne se présentait à lui. Cependant plusieurs nouveaux médicaments vont bientôt être disponibles, ISENTRESS, maraviroc, étravirine, ils sont très efficaces pour inhiber la réplication du VIH ce qui retardera d'autant plus l'émergence de souches résistantes et retardera le recours à FUZEON. Dans le cas où l'abandon a été lié à une perte d'efficacité (résistance) une réintroduction ne semble pas pertinente. Quelques communications récentes relatent que les souches résistantes au FUZEON pourraient être supplantées par d'autres sensibles "in vitro" si la pression sélective est interrompue par l'abandon de FUZEON. Dans cette condition, on pourrait éventuellement le réintroduire avec succès plus tard. Cette hypothèse n'est pas encore vérifiée cliniquement.

QUESTION DE LA CRM

Qu'en est-il actuellement avec les **passage censuré par la firme** patients actuellement en "usage compassionnel" avec ISENTRESS ?

Firme :

Nous ne disposons pas de toutes les informations concernant les co-médications des patients admis aux programmes compassionnels. Les critères retenus pour y participer étaient une infection VIH en échec thérapeutique avec les médicaments disponibles. Nous avons appris qu'au moins 12 patients avaient été traités avec FUZEON et que celui-ci a été remplacé par ISENTRESS en raison d'une intolérance sévère. D'autres sont aussi co-médiqués avec des médicaments en développement comme l'étravirine.