

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

Question 1

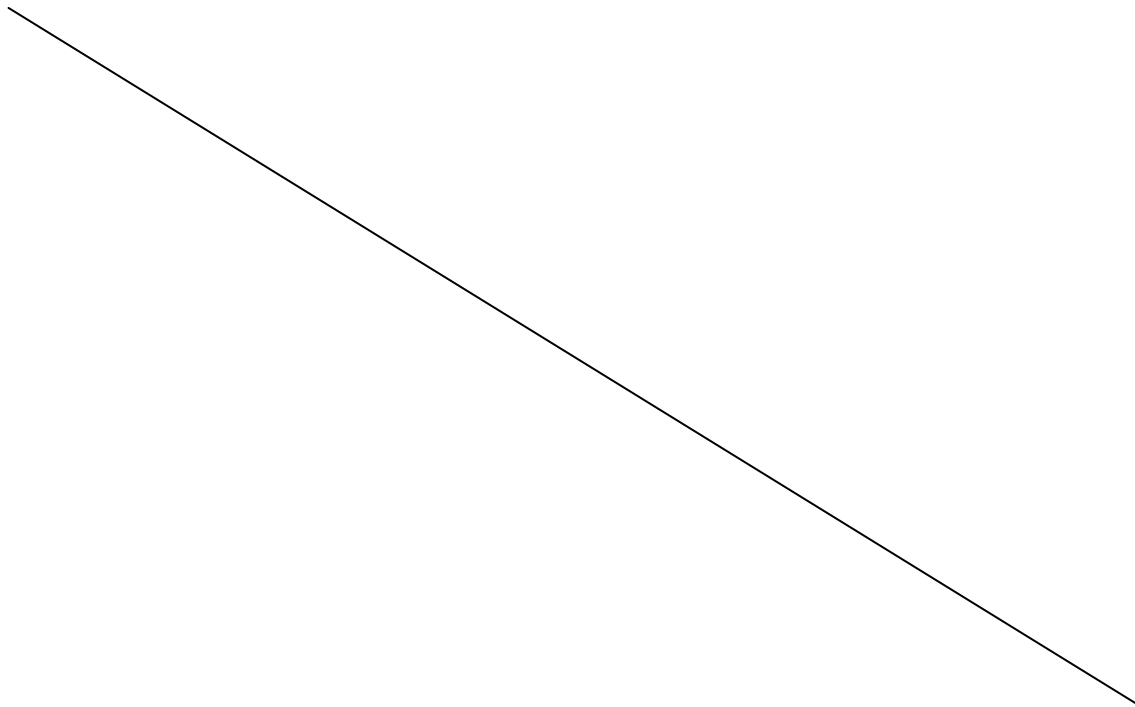
" 26% et 17% des patients ont quitté/terminé les études phase 3 préalablement". Quelles sont les raisons ? "

La firme précise que les pourcentages respectifs sont probablement 22% et 15% et ce sur base d'un extrait du rapport de fin d'étude.

Elle explique :

« Cette différence a été essentiellement attribuée à un pourcentage plus élevé d'arrêts de traitements pour des raisons autres que celles de sécurité dans le bras Mircera (14%) comparativement au bras de référence (9%). Parmi ces raisons, la rubrique "Other" était la plus importante et englobait principalement la transplantation rénale (101 patients (6%) dans le bras Mircera et 34 patients (4%) dans le bras de référence). «

Elle fournit un résumé concernant les patients quittant prématurément les études :



Commentaires :

Toutes raisons de tolérance confondues (mortalité, effet indésirable et valeur labo anormale), le pourcentage de patients quittant l'étude prématurément est supérieur (8.8% versus 6.1%, $p = 0.01$) sous Mircera que sous contrôle *actif* ainsi que le pourcentage de patients quittant l'étude prématurément pour cause d'effet indésirable (2.6% versus 1.2%, $p = 0.01$). D'autre part, il en va de même pour les patients quittant pour d'autres raisons que la tolérance (13.5% versus 9.2%, $p = 0.001$).

Question 2 :

"La commission voudrait avoir la "equivalent weekly dose" pour les six études de phase 3 pour la période d'évaluation (exprimé en moyenne et médiane)".

La firme répond :

« Les doses exprimées en moyenne sont beaucoup moins pertinentes que les doses exprimées en médiane en raison de la grande variabilité entre les patients (ex. petite proportion de patients nécessitant une dose 10 x plus élevée lorsque des conditions inflammatoires sont concomitantes). Contrairement à beaucoup d'autres médicaments utilisés dans les maladies chroniques, la posologie des ASEs est différente pour chaque patient et des ajustements individuels doivent être réalisés en fonction de la réponse Hb des patients. Les études réalisées incluent des patients américains et européens; par conséquent, les pratiques médicales observées peuvent différer fortement. »

Commentaires :

La pertinence d'utiliser la médiane plus-tôt que la moyenne dépend du contexte :

- Dans un but statistique descriptif la médiane est préférable si distribution asymétrique
- dans un but arithmétique : il n'y a que la moyenne qui puisse être utilisée comme en témoigne son utilisation en pharmaco-économie et en analyse des coûts.

Il est dommage que malgré la demande de la CRM la firme ne procure donc pas de valeurs moyennes dans sa réponse.

Question 3:

" Le demandeur n'a pas calculé un impact budgétaire suite à un switch de patients traités actuellement par Aranesp vers un traitement par Mircera. Quel est l'impact budgétaire pour l'INAMI suite à un switch de patients traités actuellement par NeoRecormon ou Eprex ? "

Le demandeur précise :

- Impact budgétaire pour l'INAMI suite à un switch de patients traités actuellement par Aranesp vers un traitement par Mircera.

Ce point fut abordé dans notre demande initiale de remboursement.

Comme développé au point 3.2, la spécialité Aranesp constitue la spécialité de référence pour Mircera. Le prix de Mircera a été établi sur base d'une parité avec le prix d'Aranesp. Le Ministre de l'Economie a attribué un prix ex-usine (sans TVA) de 3.1€/µg (Voir lettre du SPF Economie en Annexe 3), ce prix est 4.6% inférieur au prix d'Aranesp et une économie de 4.6% peut dans ce cas être réalisé.

Le demandeur fait alors une estimation de l'impact budgétaire concluant qu' à partir de la 3^{ième} année environ 440.000 euros peuvent être économisées en cas de switch de patients traités actuellement par Aranesp vers un traitement par Mircera et ce en dehors des économies non pharmaceutiques (+/- 120.000 Euro).

- Impact budgétaire pour l'INAMI suite à un switch de patients traités actuellement par NeoRecormon/Eprex vers un traitement par Mircera.

Selon le demandeur, la question concernant l'impact budgétaire suite à un switch de patients traités par NeoRecormon ou Eprex par un traitement par Mircera ne se pose pas dans le cadre de ce dossier.

- la spécialité Aranesp constitue la spécialité de référence pour Mircera vu la demi-vie plus longue et la fréquence d'administration différente par rapport aux érythropoïétines alpha et bêta.
- La probabilité d'un switch de patients traités actuellement par NeoRecormon ou Eprex vers un traitement par Mircera existe également pour Aranesp qui a un prix supérieur.

Commentaires :

- **La comparaison avec les érythropoïétines alpha et bêta est pertinente : dans 4 des 6 études d'entretien et/ou de corrections faites par la maison-mère du demandeur ils figurent comme unique bras de comparaison.**
- **Les résultats de ces études sont concordants et ont démontré une *non-infériorité* envers les érythropoïétines alpha et bêta.**
- **Le marché, considéré par le demandeur comme stabilisé, peut être considéré ainsi pour les produits actuels sur ce marché mais la venue d'un nouveau produit présenté comme différent des existants va sans aucun doute introduire des changements plus ou moins importants. N'oublions pas qu'Aranesp est disponible en Belgique depuis début 2002.**
- **Le demandeur calcule un impact budgétaire favorable (<4.6%) par rapport à l'utilisation d'Aranesp.**
- **Il est à noter que la dose mensuelle utilisée dans l'exemple (200µg) n'est pas représentative pour celle obtenue dans les études. Dans l'étude AMICUS la dose moyenne par semaine en entretien est 0,44 µg/kg, cela représente une administration (4QW) de 132 µg pour un patient avec un poids moyen de 75 kg.**
- **D'autre part, comme décrit sous 4.1 – confort d'utilisation- l'adaptation de la posologie avec une augmentation singulière de la dose dans la période de maintien pour le schéma Q4W risque d'enlever ce bénéfice.**

Question 4 :

"Quand les résultats finaux des études d'extension seront-ils disponibles ?"

Réponse du demandeur :

« A ce jour, ces résultats ne sont pas encore disponibles et ne le seront pas avant septembre 2010.

Nous voudrions néanmoins souligner que le profil de sécurité a été étudié sur une large population et que toutes les mesures en terme de sécurité ont été prises par le CHMP pour l'évaluation post-marketing. »

Commentaires :

L'administration des érythropoïétines doit se faire avec une posologie et fréquence bien précise et avec contrôle régulier du taux d'hémoglobine obtenu : vu le taux plus élevé à ce jour de patients quittant les études prématurément sous Mircera par rapport à d'autres érythropoïétines et ce tant pour des raisons de tolérance que pour d'autres raisons, les résultats des études post-marketing seront particulièrement importants.

Question 5 :

"L'augmentation des concentrations d'hémoglobine est plus lente pour le Mircera que pour les traitements de référence. Cela peut-il poser un problème ?

Dans l'Epar (Table 24) un certain pourcentage de patients avec un taux d'hémoglobine supérieur à 13g/dl et inférieur à 14 g/dl, ainsi que supérieur à 14g/dl est décrit. Une globalisation de ces résultats est reprise dans le rapport J60. A quelle fréquence ces taux d'hémoglobine ont-ils été récoltés ?"

Le demandeur répond à cette question en plusieurs volets.

5.1 Augmentation plus lente des concentrations en Hb

Réponse du demandeur :

L'augmentation plus lente des concentrations d'hémoglobine dans le groupe Mircera (temps médian de réponse 43 jours) par rapport au bras comparateur (29 jours) ne pose pas de problème. Elle est en fait issue de l'approche conservatrice choisie lors des études de correction de phase III (Etudes BA 16736 et BA 16738).

Cette approche consistait à atteindre une correction adéquate de l'anémie :

- en évitant des augmentations excessives du taux d'Hb (≥ 13 g/dl);
- en ligne avec les guidelines européennes de bonne pratique qui spécifiaient que la concentration cible en Hb (> 11 g/dl) devait être atteinte dans les quatre mois du traitement.

Le demandeur fournit des graphiques supplémentaires illustrant le suivi du taux d'hémoglobine dans les différents bras des études BA 16736 et 16738 et conclut que les adaptations du taux d'Hb peuvent être réalisées avec le même degré de contrôle avec le Mircera que lors de l'administration d'ASEs de courte demi-vie.

Le demandeur précise que dans les études de maintenance, les évaluations étaient réalisées chaque semaine, le même jour de la semaine, avant administration de la médication et avant la dialyse ou l'hémodialyse.

Le taux plus élevé de patients dépassant le seuil de 13g/dl en Hb

- se situe lors des quatre premiers mois de traitement pour érythropoïétines alpha et bêta
- se situe après 6 mois de traitement pour le Mircera

La différence est due à la rapidité différente du mode d'action.

Le demandeur fournit des pourcentages obtenus dans les études BA736 et 738.

Il dit également que la notice est adaptée et mentionne 12 g/dl Hb comme valeur cible dorénavant et précise le manque de corrélation avec la survenue d'effets indésirables.

Commentaires :

Cette explication ne permet pas de comprendre le taux doublé de patients ayant >14 g/dL dans le schéma Q2W et cela dans la période de titration (correction).

La superposition des graphiques est réalisée après ajustement des courbes par le temps de réponse individuel du patient

5.2 Pourcentage de patients avec un taux d'Hb >13-14 g/dL.

Réponse du demandeur :

- les taux d'Hb allant jusqu'à 13g/dL étaient autorisés dans le protocole des études et les ajustements de dosage n'étaient effectués qu'à partir de ce taux d'Hb;
- le phénomène "d'overshooting" était également observé avec les produits de référence;
- sur base des données de sécurité des études, il n'a pas été possible d'établir une corrélation entre les taux d'Hb et les effets indésirables observés;
- les algorithmes de traitement revus dans le RCP réduisent le nombre d'épisodes d'Hb > 13 g/dL. La nouvelle posologie proposée est plus conservatrice que celle des autres ASEs.

Commentaire

À voir également sous 5.1

5.3 A quelle fréquence ces taux d'hémoglobine ont-ils été récoltés ?"

Réponse du demandeur :

Les échantillons sanguins pour les dosages d'Hb ont été prélevés sur base hebdomadaire dans l'étude BA16736 et 2 x par semaine dans l'étude BA16738.

Le demandeur a formulé plusieurs commentaires demandant de reformuler certains paragraphes et propose sa propre conclusion concernant l'efficacité en remplacement de celle du rapport jour 60.