

Votre référence : 155-2627-KM-66560
Réaction et réponse sur le rapport jour 60

Madame,

En réponse à votre lettre du 12 septembre 2008, la firme vous fait parvenir ces réactions sur le rapport d'évaluation et la réponse sur la question posée par la commission.

La nouvelle forme de NovoSeven a été développée afin d'améliorer le confort du patient et de son entourage proche.

La firme souhaite résumer les avantages les plus importants de ce développement qui donnera certainement des économies au niveau du budget INAMI:

- La nouvelle forme est plus facile à utiliser pour le patient. Ainsi, le patient peut agir très rapidement lorsqu'il sent qu'une hémorragie va survenir.
- Le traitement rapide permet d'économiser au niveau de la quantité de produit utilisée ultérieurement
- Les nouvelles présentations permettent de perdre moins de produit.
- Le volume à injecter est moins important.
- Le microperfuseur sera ajouté gratuitement à la commande du médicament

Grâce au développement de cette nouvelle forme par Novo Nordisk, une économie plus grande que la plus-value demandée par la firme, peut être réalisée sur le budget de l'INAMI.

La firme vous souhaite bonne réception de cette lettre et l'annexe. Si vous désirez des informations supplémentaires, n'hésitez pas à nous contacter.

Veillez agréer, Madame, l'assurance de notre parfaite considération.

1. Réaction rapport J60

1.1 Objectif de la nouvelle forme

La nouvelle forme de NovoSeven a été développée afin d'améliorer le confort du patient et de son entourage proche.

Les patients souffrant d'hémophilie qui sont en mesure de se prendre en charge disposent souvent d'un microperfuseur permanent. Ainsi, ils peuvent se traiter très rapidement lorsqu'ils sentent qu'une hémorragie s'annonce. Il a en effet été démontré qu'une administration plus rapide du produit augmente la performance du traitement et ainsi, le patient aura besoin d'un nombre de doses ultérieures moindre pour son traitement. (Voir également les publications dans le dossier de demande, annexes 5, 6 et 7)

Le patient calcule le nombre de flacons dont il a besoin, reconstitue les flacons nécessaires, réunit les solutions dans une seringue et s'administre le médicament via le microperfuseur.

La forme actuelle présente quelques caractéristiques suite auxquelles ce temps très précieux est parfois perdu : le produit doit être conservé au frais et les deux composants doivent être amenés à température ambiante avant la reconstitution. De plus, le patient doit toujours s'assurer qu'un réfrigérateur est disponible pour la conservation de son médicament et ce, partout où il va.

La nouvelle forme est stable à température ambiante et plus facile à utiliser pour le patient. Ainsi, celui-ci pourra se traiter de façon plus performante, ce qui permettra d'obtenir un effet bénéfique.

Le développement de cette nouvelle forme du médicament a été possible après une période de recherche pharmaceutique et clinique, pendant laquelle la nouvelle forme a été développée et testée au sujet de sa qualité. De plus, la nouvelle forme a été testée à propos de l'équivalence clinique, afin que l'action et l'efficacité sur le patient soient garanties.

La firme estime que cette forme représentera une économie pour le budget de l'INAMI grâce à un meilleur contrôle du traitement et une perte moindre de produit.

La firme ajoute une brève explication sur ce point :

- **La conservation à température ambiante permet un traitement plus rapide.**

La nouvelle forme peut être conservée à température ambiante. Le patient qui s'administre des injections en cas d'hémorragies soudaines a désormais le produit sur lui de façon constante. Il ne doit donc plus se diriger vers le réfrigérateur où il aurait stocké le produit et gagne ainsi un temps précieux. De plus, le patient peut immédiatement reconstituer le produit : il ne doit pas attendre que les produits soient à température ambiante avant de les reconstituer. **Ainsi, le patient peut agir très rapidement lorsqu'il sent qu'une hémorragie va survenir.**

- **Un traitement rapide permet d'économiser au niveau de la quantité de produit utilisée ultérieurement.**

Des études publiées ont démontré que plus le patient se traite rapidement, mieux il pourra maîtriser les éventuelles hémorragies futures et il aura besoin

de moins de doses à cet effet (voir également les publications dans le dossier de demande, annexes 5, 6 et 7).

La firme cite l'article « Lusher : Acute hemartroses : « **The benefits of early versus late treatment with recombinant activated factor VII** », que l'on peut retrouver à l'annexe 7 du dossier de demande.

Lors de l'utilisation de « l'ancienne » forme, un temps important et précieux était perdu, le patient n'ayant pas constamment un endroit réfrigéré à disposition et le produit devant être porté à température ambiante avant la reconstitution.

- **Les nouvelles présentations permettent de calculer facilement la quantité nécessaire et de perdre moins de produit.**

Avec les nouvelles présentations, il sera plus facile de convertir les besoins en nombre de flacons requis.

La firme reprend l'exemple de la commission dans le rapport du jour 60, indiqué à la page 10 :

- un patient de 30 kg ayant besoin de 8 mg de produit réunira les quantités suivantes dans une seringue :
1 mg + 2 mg + 5 mg = 8 mg. Il réunira trois flacons en une seule injection avec la **quantité exacte de la nouvelle forme.** Cette quantité est injectée **en une seule fois** par voie intraveineuse avec le microperfuseur permanent du patient.

Avec « **l'ancienne forme** », le patient avait deux possibilités :

- $4,8 \text{ mg} * 2 = 9,6 \text{ mg}$ dans 1 seringue ou
- $4,8 \text{ mg} + 2,4 \text{ mg} + 1,2 \text{ mg} = 8,4 \text{ mg}$ dans 1 seringue.

Dans les deux cas, cela revient à **une perte de produit avec l'ancienne forme** s'élevant respectivement à 1,6 mg ou 0,4 mg.

Dans cet exemple, en utilisant la nouvelle forme, **l'économie** sera de 1,6 mg ou de 0,4 mg par rapport à la situation actuelle. Cela revient à une **économie de 20 % et 5 % de produit respectivement grâce à la nouvelle forme.**

Si le médecin prescrit le traitement par flacon, l'économie bénéficie directement au budget de l'INAMI. Si le médecin prescrit par mg, l'économie bénéficie à l'hôpital.

La firme demande d'inclure cette économie éventuelle dans le calcul de l'impact budgétaire de cette nouvelle forme.

La commission remarque que le patient doit procéder à des injections plus fréquentes avec la nouvelle forme, mais cela n'est en réalité pas le cas. En effet, tant avec la nouvelle forme qu'avec l'ancienne forme, la quantité de produit des différents flacons est réunie en une seringue.

La firme demande à la commission de bien vouloir corriger ce point dans le rapport.

- **Le volume à injecter est moins important.**

Avec les nouvelles présentations, le volume à injecter dans le microperfuseur permanent est jusqu'à 40 % moins important, ce qui améliore le confort du patient.

1.2 *Rapport page 6*

La commission remarque que la firme n'a pas mentionné le fait que les seuils abaissés de la « International Society on Thrombosis en Haemostasis » pour les titres d'inhibiteurs n'ont pas été repris dans l'indication.

La firme n'avait pas mentionné ce point car cela n'était pas le sujet de la demande.

1.3 Rapport page 8

La commission remarque que le microperfuseur n'est plus enregistré comme faisant partie intégrante du médicament. La commission suppose que cela peut porter préjudice au patient.

Il est exact que le microperfuseur ne fera plus partie du médicament, mais cela n'aura aucun impact direct sur le patient. En effet, si le patient a besoin d'un microperfuseur, celui-ci peut être mis à sa disposition par l'hôpital. En fonction du choix de l'hôpital, ce sera un microperfuseur de Novo Nordisk ou un microperfuseur propre à l'hôpital.

Le microperfuseur est à présent enregistré séparément en tant que dispositif médical, ce qui est plus logique compte tenu de la nature de celui-ci. Il porte le numéro CE suivant : LQR 0939092/B

La firme Novo Nordisk mettra gratuitement ce dispositif à disposition des hôpitaux.

La décision d'enregistrer le microperfuseur en tant que dispositif médical est une décision globale internationale. La raison en est que les hôpitaux eux-mêmes mettent souvent un microperfuseur à disposition des patients. Le microperfuseur de la firme n'était donc pas utilisé. Le patient disposait alors de 2 microperfuseurs, ce qui pouvait entraîner une certaine confusion et du gaspillage.

Lors de la commande du produit, l'hôpital pourra choisir de faire livrer ou non un microperfuseur de la firme. Ce dernier microperfuseur sera alors gratuitement ajouté par Novo Nordisk à la commande du médicament.

Le patient ne recevra donc qu'un seul microperfuseur, ce qui augmentera certainement son confort.

La firme demande à la commission de bien vouloir reprendre ce point dans le rapport.

1.4 Rapport page 10

Les publications citées par la firme dans le dossier de demande (annexes 5, 6 et 7) et reprises par la commission démontrent qu'un traitement rapide donne lieu à une utilisation moindre du médicament et peut donc entraîner une économie pour le budget de l'INAMI.

La remarque pratique faite ensuite par la commission sur le fait que le patient devra se faire davantage d'injections doit être réfutée par la firme.

En effet, la quantité nécessaire est regroupée dans une seringue à partir des différents flacons. (Cela était également le cas pour « l'ancienne » forme et ne change donc rien pour le patient.)

Le patient dispose d'un microperfuseur permanent auquel il raccorde la seringue pour l'administration intraveineuse (tel que la commission le décrit elle-même en page 8 du rapport du jour 60).

Avec la nouvelle forme, le patient ne devra pas se faire davantage d'injections.

La firme demande à la commission de bien vouloir corriger ce point dans le rapport du jour 60.

Grâce à cette nouvelle forme, le patient pourra plus facilement calculer la quantité de médicament dont il a besoin et dans de nombreux cas, la perte de produit sera bien moindre.

Dans l'exemple cité par la commission en page 10, la perte de produit sera de 1,6 ou de 0,4 mg, ce qui revient à une économie de 20 % et de 5 % respectivement.

Cette **économie** de 20 % ou de 5 % sur la quantité de produit sera **directement ressentie par l'INAMI** en plus de l'autre économie liée à la possibilité d'administrer plus rapidement le médicament.

La firme demande à la commission d'en tenir compte dans les calculs des coûts de la nouvelle forme.

1.5 *Rapport page 11*

Au point 3.3.2, la commission cite un certain nombre de développements avec NovoSeven qui n'ont pas engendré la possibilité d'enregistrer une indication supplémentaire. Il s'agit d'exemples d'investissements permanents qui ont eu lieu pour le produit. Les études cliniques ne donnent pas toutes lieu à l'enregistrement d'une nouvelle indication.

Cependant, le lien établi par la commission entre cette étude et le « Registry One » n'est pas clair pour la firme.

En effet, ce **registre « One »** est décrit en page 19 du dossier de demande. Le but du registre est de comparer l'administration de la dose du médicament en une seule fois (270 µg/kg) et en plusieurs fois (2 à 3 fois 90 µg/kg). Dans ce registre « ONE », le médicament est utilisé en pratique quotidienne et donc uniquement dans le cadre des **indications enregistrées**.

La firme demande à la commission de modifier sa demande d'inclure dans le registre tous les cas d'utilisation en dehors des indications.

1.6 *Rapport page 11*

Au point 3.4, la commission commente le calcul de l'impact budgétaire par la firme dans le dossier de demande.

Dans le dossier de demande, la firme s'est basée sur la moyenne des chiffres de vente des 3 dernières années pour le calcul de l'impact budgétaire.

En effet, les chiffres de vente fluctuent parfois fortement et dans ce cas, un calcul budgétaire moyen est bien plus réaliste qu'un calcul budgétaire basé sur les ventes d'une seule année.

La commission ajoute 5 % à la valeur des ventes sur un an pour le calcul du coût direct. Ensuite, le budget est déterminé annuellement sur ce calcul du coût sur la base d'un chiffre.

La commission n'a pas pris en compte les 5 à 20 % de bénéfice liés à une perte de produit moindre. Il s'agit cependant d'un avantage important du produit.

La commission n'a également pas tenu compte des diminutions liées à une administration plus rapide du produit.

Grâce au développement de cette nouvelle forme par Novo Nordisk, une économie plus grande que la plus-value demandée par la firme, peut être réalisée sur le budget de l'INAMI.

La firme demande à la commission de procéder au calcul moyen sur 3 années pour l'évaluation de l'impact sur le budget tout en tenant compte des gains réalisés par l'INAMI grâce à ce produit plus performant.

Afin de pouvoir estimer l'impact, la firme a remplacé les produits de la manière suivante : 1.2 mg sera remplacé par la nouvelle forme 1 mg ; 2.4 mg sera remplacé par la nouvelle forme 2 mg et 4.8 mg sera remplacé par la nouvelle forme 5 mg. Elle a considéré les chiffres de vente entre 2005 et fin juin 2008 pour extrapoler les ventes les trois années à venir.

Comme la commission peut constater avec la firme, les ventes de ce produit ne sont pas en croissance.

La firme a fait le calcul maximal sans considérer au moment de la soumission les ventes de l'année 2008 car ceux-ci sont encore incomplets.

Les prévisions budgétaires moyennes pour les trois années à venir sont:

En moyenne par année et par rapport aux années 2005-2007 il n'y aura pas d'impact budgétaire de cette nouvelle forme avec les avantages mentionnés dans le dossier pour le patient et son environnement.

1.7 Rapport page 13

Conclusion générale: la firme a expliqué que les accessoires ne disparaîtront pas. Ils sont à présent enregistrés en tant que dispositifs médicaux et seront gratuitement mis à disposition des hôpitaux. Ainsi, il y aura moins de confusion chez les patients si un hôpital souhaite utiliser son propre microperfuseur.

La firme demande à la commission de bien vouloir modifier ce point dans le rapport.

Applicabilité: la commission énumère un certain nombre d'affections, dont la « maladie d'Alexander » : la firme ne connaît pas cette affection et n'a jamais étudié le produit dans le cadre de cette affection.

La firme demande à la commission de bien vouloir modifier ce point dans le rapport.

Budget: la commission avance : « *Le fait que plusieurs études cliniques ont été en cours mais sans enregistrement supplémentaire, alourdit ici la facture pour l'assurance-maladie* ».

La firme souhaite souligner que chaque développement de leurs médicaments est financé dans sa totalité par la firme, même si les résultats n'aboutissent pas à l'enregistrement de nouvelles indications. L'INAMI ne finance pas les études cliniques, donc cette affirmation n'est pas correcte.

La firme demande à la commission de revoir son point de vue à ce sujet.

Le coût supplémentaire avancé par la commission est basé sur la considération du chiffre de vente d'une seule année (et seulement du chiffre le plus élevé). Cela ne peut pas être considéré comme une estimation budgétaire globale.

Les dépenses à prévoir ne correspondent pas à la réalité: la firme demande de comparer les chiffres de vente de 2008 (premier semestre indiqué dans le dossier de demande) et ceux des 3 autres années indiqués dans le dossier avec ceux de 2007 et de ne pas seulement considérer les dépenses les plus élevées.

2. Réponse sur la question

Est-ce que la posologie de NovoSeven permet un contrôle des volumes de NovoSeven à charge de l'INAMI?

Dans la négative, est-ce que la firme prévoit une solution structurelle à ce problème?

La posologie telle qu'elle est présentée dans la notice est une posologie en fonction du poids corporel, nécessaire pour traiter l'affection du patient.

Selon la firme, la formulation de la posologie dans la notice approuvée par l'EMA permet un bon contrôle des éventuelles hémorragies des patients.

Le médicament est remboursé dans la plupart des pays de l'UE.

Les incidents d'hémorragie sont imprévisibles, ce qui explique les grandes fluctuations de la consommation de NovoSeven.

Si cela peut être utile à l'INAMI, la firme est disposée de transmettre les chiffres de vente trimestriels à ce dernier.