

Concerne: Dossiers de Demande de Modification des Conditions de Remboursement
2545.1 à 15 pour la spécialité PegIntron :

Code INAMI	Numéro UE	Nom	Dosage	Forme galénique	Conditionnement
00390525	EU/1/00/131/004	PegIntron	50 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418211	EU/1/00/131/031	PegIntron	50 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418615	EU/1/00/131/032	PegIntron	50 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00390626	EU/1/00/131/009	PegIntron	80 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418312	EU/1/00/131/035	PegIntron	80 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00419019	EU/1/00/131/036	PegIntron	80 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00390828	EU/1/00/131/014	PegIntron	100 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418110	EU/1/00/131/039	PegIntron	100 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418716	EU/1/00/131/040	PegIntron	100 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00391030	EU/1/00/131/019	PegIntron	120 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418413	EU/1/00/131/043	PegIntron	120 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418918	EU/1/00/131/044	PegIntron	120 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00391232	EU/1/00/131/024	PegIntron	150 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418514	EU/1/00/131/047	PegIntron	150 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418817	EU/1/00/131/048	PegIntron	150 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli

Commentaires sur le rapport

Section 3.1 domaine d'application p.13

La présente demande contient effectivement plusieurs changements par rapport aux indications actuellement remboursables. Le retraitement des patients en échec à un précédent traitement (« a ») et le traitement des patients co-infectés (« b ») sont les demandes essentielles de ce dossier. La délivrance directe d'une autorisation de 48 semaines (« c ») nous semblait faciliter le travail à la fois des hépatologues et des médecins-conseil. Néanmoins, cette dernière proposition étant considérée comme pouvant entraîner un surcoût budgétaire (section 3.4 p.32 à 34), nous demandons à ce qu'elle ne soit plus discutée dans ce dossier.

Section 3.1.1 présentation de la pathologie p.13 à 15

Il est fait référence à la publication de Veldt et al (référence n°8 du rapport jour 60) en ce qui concerne le follow-up à long-terme. Nous souhaiterions mettre en évidence que cette publication ne permet aucune comparaison entre patients ayant obtenu une SVR ou non et, de plus, qu'elle ne porte pas sur l'interféron pégylé et/ou la bithérapie mais sur l'interféron non-pégylé en monothérapie. Les auteurs concluent d'ailleurs :

A limitation of our study is that all patients had been treated with interferon monotherapy whereas the current standard therapy for chronic hepatitis C is pegylated interferon with ribavirin. This current standard however dates from 2002 and long term follow up data of peginterferon and ribavirin were not available at the time of this study." In general, combination therapy leads to higher sustained virological response^{22,23} and also the late relapse rate seems to decrease.

As the late relapse rate seems to decrease with newer treatment regimens, long term clinical outcomes may be similar or even better than results obtained with interferon monotherapy. Therefore, in our opinion, the favourable clinical outcome of sustained virological responders is likely to hold true in the era of pegylated interferon and ribavirin.

Nous souhaitons donc porter à votre connaissance la publication d'El Braks et al (référence n°13 du dossier de demande de remboursement) reprenant les résultats d'une cohorte de 113 patients qui ont reçu au moins un traitement par bithérapie et dans 56 % des cas un retraitement, soit une population plus proche de celle qui fait l'objet de la présente demande par rapport à la population de l'étude de Veldt et al. Les résultats montrent que, pour un suivi moyen de 7,7 ans, plus d'événements cliniques sont survenus dans la population n'ayant pas montré une SVR par rapport à la population ayant montré une SVR avec une différence significative pour les hépatocarcinomes (24/76 vs 1 /37 soit $p=0,01$). Aucun patient ayant présenté une SVR n'est décédé tandis que cela a été le cas pour 20/76 patients dans le groupe n'ayant pas présenté de SVR ($p=0.002$), principalement en raison d'hépatocarcinome (45%).

Section 3.1.2 Données épidémiologiques

Sur base des données Pharmanet présentées dans le rapport d'évaluation jour 60, nous relevons deux faits d'importance majeure pour les considérations budgétaire :

- 1) D'une part, la part de marché de PegIntron représente 30 % en 2005 et 36 % en 2006 et reste donc bien inférieure à celle de Pegasys.
- 2) D'autre part, le marché total des peginterférons a diminué de 15 % en 1 an, sur la période 2005 – 2006.

Il serait aussi intéressant de pouvoir comparer ces données à celles de 2007 voire même à celles de 2008 pour lesquelles le 1^{er} semestre est peut-être déjà disponible. Il nous semble que cela devrait avoir une influence importante sur les estimations budgétaires.

Section 3.1.3 Modalités thérapeutiques actuelles et besoins thérapeutiques et sociaux p.16

Nous souhaiterions commenter la phrase suivante :

« En dehors des études cliniques, le taux de réponse virale soutenue est inférieur à celui des études cliniques... »

Il est à noter que ce sont les résultats de cette étude observationnelle POWeR qui ont été utilisés pour le calcul de l'impact budgétaire présenté dans notre demande de remboursement.

Section 3.3.1.1 efficacité p.24 à 28

En ce qui concerne l'étude EPIC, le tableau repris en p.25 du rapport jour 60 montre des taux de réponse virale à deux moments de l'étude clinique, soit l'EVR et le SVR. Nous souhaitons mettre en évidence que le SVR de 23 % correspond à la population totale de l'étude ce qui n'est pas en ligne avec la demande de remboursement faite par Schering-Plough. En effet, nous proposons que les patients n'ayant pas répondu à la semaine 12, c'est-à-dire pour lesquelles une absence de virémie n'est pas démontrée, ne puissent continuer le traitement. Ainsi, nous préférons référer au taux de SVR sur la population ayant répondu à la semaine 12, taux repris plus bas dans le texte du rapport d'évaluation, de 56 %.

En ce qui concerne les études sur les patients co-infectés HIV-HCV, nous souhaiterions également faire remarquer que les résultats ne tiennent pas compte d'un arrêt du traitement pour les patients non-répondeurs à la semaine 12. Il est attendu que si le taux de SVR avait été mesuré sur les patients ayant répondu à la semaine 12, il aurait du être meilleur.

Les résultats de l'étude publiée par Crespo (annexe 1 ci-jointe), sur une population de 121 patients co-infectés et randomisés pour recevoir du peginterféron alpha-2 b ou de l'interféron alpha-2b, chacun en association avec de la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines, montre une différence significative entre les patients qui répondent rapidement au traitement et ceux qui n'y répondent pas rapidement comme le montre le tableau ci-dessous provenant de la publication.

Table 2 End-of-treatment (ETR) sustained viral response (SVR) and relapse rates (RR) according to HCV RNA status at week 4

HCV genotype	Week 4 HCV RNA	n (%)	P value	ETR (%)	P value	SVR (%)	P value	RR (%)
1 or 4 N = 66	<100 IU/mL	16 (24)	<0.001	13 (81)	<0.001	13 (81)	<0.001	0
	>100 IU/mL	50 (76)		13 (26)		8 (16)		38
2 or 3 N = 36	<100 IU/mL	20 (56)	0.48	18 (90)	0.069	17 (85)	<0.001	6
	>100 IU/mL	16 (44)		11 (69)		6 (38)		46

Section 3.4. Incidence budgétaire p.32 à 34.

Pour reprendre les dénominations utilisées dans le rapport d'évaluation jour 60, il nous semble que pour la section dénommée :

- a) correspondant au retraitement, les calculs présentés nous semblent largement surestimés.
- b) correspondant aux patients co-infectés, l'évaluateur et Schering-Plough sont en accord.
- c) correspondant à un changement de la période des formulaires de 24 à 48 semaines, il n'y ait pas lieu de tenir compte d'un surcoût budgétaire car Schering-Plough **propose de conserver les périodes actuelles des formulaires** soit une première demande de 24 semaines suivie d'une deuxième de 24 semaines pour les patients répondeurs.

Nous souhaiterions revenir plus en détails sur la section a). Il nous est difficile de comparer l'impact budgétaire présenté dans le rapport d'évaluation et celui que nous avons proposé dans la demande de remboursement. Il est, de plus, difficile d'estimer la part de chaque hypothèse séparément, comme nous l'avons développé dans notre proposition d'impact budgétaire de demande de remboursement, dans celle proposée dans le rapport d'évaluation.

Nous pouvons néanmoins émettre les commentaires suivants :

2 – Il semble, de plus, que le nombre de patients traités pour une hépatite C est en baisse constante, ce qui est d'ailleurs marqué par les chiffres présentés dans la section épidémiologique. Il serait donc approprié d'utiliser les données les plus récentes possibles pour estimer le nombre de patients traités pour une hépatite C à la place de celles de 2006.

4 – En ce qui concerne la « stopping rule », il existe une différence majeure entre le remboursement du traitement et la proposition pour le retraitement. Pour rappel, pour les patients naïfs, la virémie doit être inférieure à 1 % tandis que pour les patients en retraitement, la virémie doit impérativement être devenue indétectable. L'utilisation du coût moyen d'un traitement d'un patient naïf engendre donc une surestimation si elle est appliquée au patient en retraitement.

5 - En ce qui concerne le délai d'application de la « stopping rule », il exact que nous avons négligé le temps nécessaire à ce que le résultat soit connu. Après vérification de la pratique, il semble que ceci soit le cas après 16 semaines.

Proposition de modalités de remboursement

Suite à notre demande de ne plus discuter d'une demande de remboursement unique de 48 semaines, veuillez trouver ci-joint une nouvelle proposition de modalités de remboursement tenant compte de deux périodes distinctes : une période de 24 semaines relative à la première demande et une seconde période de 24 semaines relative au renouvellement et dans laquelle nous nous sommes également permis de modifier quelques redondances. De plus, afin de compléter celle-ci, nous vous fournissons également une proposition de formulaire de demande de remboursement (annexe 2). A ce sujet, veuillez noter que nous vous soumettons, en langues françaises et néerlandaises :

- un formulaire PegIntron pour la monothérapie et, au choix,
- un formulaire Pegintron pour la bithérapie
- un formulaire Rebetol pour la bithérapie

ou

- un formulaire combiné PegIntron-Rebetol pour la bithérapie qui semblerait être plus facile à utiliser dans la pratique.

Nous restons bien sûr à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous remerciant de la bonne attention que vous voudrez bien porter à notre demande, nous vous prions de croire, Monsieur, en toute notre considération.

Monsieur,

Concerne: Dossiers de Demande de Modification des Conditions de Remboursement
2545.1 à 15 pour la spécialité PegIntron.
Rapport Jour 60 : fautes de traductions :

Code INAMI	Numéro UE	Nom	Dosage	Forme galénique	Conditionnement
00390525	EU/1/00/131/004	PegIntron	50 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418211	EU/1/00/131/031	PegIntron	50 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418615	EU/1/00/131/032	PegIntron	50 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00390626	EU/1/00/131/009	PegIntron	80 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418312	EU/1/00/131/035	PegIntron	80 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00419019	EU/1/00/131/036	PegIntron	80 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00390828	EU/1/00/131/014	PegIntron	100 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418110	EU/1/00/131/039	PegIntron	100 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418716	EU/1/00/131/040	PegIntron	100 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00391030	EU/1/00/131/019	PegIntron	120 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418413	EU/1/00/131/043	PegIntron	120 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418918	EU/1/00/131/044	PegIntron	120 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli
00391232	EU/1/00/131/024	PegIntron	150 µg	solution injectable	4 x flacon injectable
00418514	EU/1/00/131/047	PegIntron	150 µg	solution injectable	1 x stylo pré-rempli
00418817	EU/1/00/131/048	PegIntron	150 µg	solution injectable	4 x stylo pré-rempli

Le terme "transaminasenconcentraties" n'est pas adéquat et le terme "ALT" devrait être utilisé
Les mots de la phrase "patiënt(en) in herbehandeling die niet heeft (hebben) gereageerd op eerdere
bitherapie" ne sont pas la traduction exacte du texte français " en cas d'échec" et nous proposons à
la place " na het falen van "