

061552

R.I.Z.I.V. I.N.A.M.I.

14 -12- 2007

ONTVANGST / ENTRÉE

Monsieur Francis ARICKX
Secrétaire de la CRM
I N A M I
Service des Soins de Santé
Secrétariat de la Commission de
Remboursement des Médicaments
Avenue de Tervuren 211
1150 BRUXELLES

Vos Réf. : 155-2256.1 tot 4-SF-61181
Nos réf. : CG/cg/2007.0362

Bruxelles, le 14 décembre 2007

Demande de remboursement – Réponses au Rapport Jour 60

REMODYLIN 1 mg/ml	solution pour perfusion	1 flacon de 20ml
2,5 mg/ml	solution pour perfusion	
5 mg/ml	solution pour perfusion	
10 mg/ml	solution pour perfusion	

Cher Monsieur Arickx,

Nous avons l'honneur d'accuser réception du Rapport Jour 60 relatif aux dossiers de demande d'admission au remboursement en rubrique et nous vous prions de trouver en annexe nos réponses aux questions posées.

Nous nous permettons par ailleurs de vous rappeler que la confirmation par le Ministère des Affaires Economiques des prix de vente ex-usine (hors TVA) vous a été envoyée par lettre recommandée le 10 septembre dernier.

Nous vous saurions gré d'accorder toute votre attention à l'objet de la présente, et nous vous prions d'agréer, Monsieur Arickx, l'expression de nos salutations distinguées.


Paul DE SOUTER
Administrateur Délégué

REMODULIN solution pour perfusion sous-cutanée

Demande de remboursement – Classe 1

Réponses aux questions du Rapport Jour 60

Question 1

*Pourquoi le demandeur introduit-il le dossier en classe I sans en remplir les conditions?
Pourquoi n'a-t-il pas fait une demande de reconnaissance du statut d'orphelin?*

Réponse

Le titulaire d'AMM de Remodulin est United Therapeutics en Grande-Bretagne. Therabel Pharma S.A. est délégué de pouvoir pour le produit, en Belgique et aux Pays-Bas.

United Therapeutics a introduit la première demande d'enregistrement en janvier 2001 auprès de l'Etat Membre de Référence (la France), juste au moment où la possibilité de soumettre une demande de reconnaissance de statut orphelin, venait d'être autorisée. La demande de reconnaissance de statut orphelin aurait dû être soumise avant la demande d'enregistrement. United Therapeutics a alors décidé de ne pas demander le statut orphelin, afin de ne pas retarder cette demande d'enregistrement auprès de l'Etat Membre de Référence.

Pour la forme orale (copie en annexe), le statut de drogue orpheline a été obtenu le 25/08/2005.

S'agissant d'une indication orpheline, le dossier est construit selon les mêmes modalités que celles retenues pour les médicaments orphelins, c'est-à-dire qu'il comporte une demande de remboursement avec proposition et justification de ce remboursement, sans données économique-sanitaires.

Question 2

Quels sont les prix ex-usine et les modalités de remboursement du Remodulin dans les autres pays européens et plus particulièrement en Hollande (coût réel par patient)?

Réponse

Remodulin est remboursé à 100 % aux Pays-Bas.

Nous avons obtenu le remboursement aux Pays-Bas à un "apothekers inkoopprijs" (AIP) de 150 €/mg.

Le prix ex-usine est toujours de 120 €/mg.

Un assureur aux Pays-Bas a quelques patients traités depuis plusieurs années à des doses au-delà de 1150 mg par an.

Pour ces patients, nous accordons une note de crédit à l'assureur et le prix moyen par an est aux alentours de 110 €/mg.

En ce qui concerne les autres pays européens, les informations fournies par le titulaire d'AMM de Remodulin, c-à-d United Therapeutics, sont mentionnées ci-dessous.

Nous vous rappelons que Therabel Pharma S.A. est délégué de pouvoir pour le produit uniquement en Belgique et aux Pays-Bas. Therabel Pharma S.A. n'est dès lors aucunement impliqué dans les prix pratiqués dans les autres pays.

France	: 155 €/mg	remboursé à 100 % - uniquement en milieu hospitalier
Italie	: 155 €/mg	remboursé à 100 % - uniquement en milieu hospitalier
Portugal	: 150,35 €/mg	remboursé à 100 % - uniquement en milieu hospitalier
Suède	: 145 €/mg	remboursé à 100 % - uniquement en milieu hospitalier
Grèce	: 155 €/mg	remboursé à 100 % - uniquement en milieu hospitalier

Question 3

Combien de patients seront traités en monothérapie et quel sera, selon les estimations du demandeur, le nombre de patients qui recevront une combinaison du Remodulin avec les autres traitements?

Réponse

Nous estimons qu'à terme un maximum de 40* patients (voir ci-dessous) pourraient être traités avec Remodulin.

Selon les experts, environ 11-15 % des patients traités reçoivent une combinaison de 2 traitements (données pour les années 2004-2005 ; voir Rapport Jour 60, page 10, section 3.1.2.).

Quoi qu'il n'y ait pas d'études publiées sur les combinaisons de traitement de l'HTAP impliquant le Remodulin, ces combinaisons peuvent se justifier dans certains cas du fait de leur mécanisme d'action complémentaire et de l'évolution de la pathologie.

Néanmoins, même au cas où le pourcentage de patients sous combinaison Remodulin plus autre traitement serait de l'ordre de 20 %, ceci représenterait un maximum de 8 patients (20 % de 40 patients maximum).

* **Justification de l'estimation des 40 patients**

Nous estimons qu'à terme, un maximum de 40 patients pourraient être traités avec Remodulin.

En 2006, l'IMS (International Marketing Services, Lamotte et al.) a réalisé une analyse d'impact budgétaire.

Nous avons joint une copie de ce rapport en annexe 2 de notre lettre recommandée, envoyée le 18 septembre 2007.

Dans ce rapport, le nombre de patients entrant en ligne de compte afin de recevoir un traitement par prostacycline (iv, sc ou par inhalation) a été estimé entre un minimum de 44 (moyenne de 37 patients, 47 patients et 49 patients sur 3 ans) et un maximum de 113 patients (moyenne de 92 patients, 121 patients et 125 patients sur 3 ans).

Sur base de ces chiffres, nous estimons que 78 patients (moyenne entre 44 et 113) pourraient être traités par une des prostacyclines actuellement disponibles.

Les experts estiment que le nombre de patients traités en Belgique par le Remodulin représente au maximum 50 % du nombre total des patients traités par l'ensemble des prostacyclines.

Sur base de ces données, Therabel Pharma S.A. estime qu'un maximum de 40 patients pourraient être traités avec Remodulin.

Question 4

Quelles sont les données disponibles sur l'utilisation du Remodulin en combinaison avec les autres traitements cités au point 3.1.3.?

Réponse

A ce jour, aucune étude randomisée et contrôlée n'a été publiée sur l'utilisation du Remodulin avec d'autres classes thérapeutiques. Comme il est dit à la page 12 du Rapport Jour 60, sous le tableau 4 : « la combinaison de plusieurs molécules avec différents mécanismes d'action est en cours d'investigation ».

Il en est de même pour les associations entre d'autres classes pharmacologiques.

Question 5

Quelles sont les données disponibles sur l'utilisation du Remodulin chez des patients en classe II et IV NYHA?

Réponse

Les patients inclus dans les études cliniques concernant le Remodulin sc appartiennent généralement à l'une ou à l'autre des 4 classes fonctionnelles NYHA. Les répartitions des classes fonctionnelles dans les études les plus importantes avec Remodulin sc sont les suivantes :

1) Etude Simonneau et al. (Am. J. Resp. Crit. Care Med. 2002 ; 165: 800-804) :

n = 233

II : 25 (11 %)
 III : 190 (81 %)
 IV : 18 (8 %)

2) Etude Oudiz et al. (Chest 2004 ; 126: 420-427) :

n = 41

II : 3 (7 %)
 III : 29 (71 %)
 IV : 9 (22 %)

3) Etude Lang et al. (Chest 2006 ; 129: 1636-1643) :

n = 122

II : 8 (7 %)
 III : 81 (66 %)
 IV : 33 (27 %)

4) Etude Barst et al. (Eur. Resp. J. 2006 ; 28: 1195-1203) :

n = 860

II : 128 (15 %)
 III : 654 (76 %)
 IV : 78 (9 %)

On notera que dans ces différentes études, la majorité des patients appartiennent à la classe fonctionnelle III. Il convient de souligner ici que l'indication du Remodulin sc, telle qu'indiquée dans le RCP, concerne uniquement le traitement des patients atteints d'HTAP appartenant à la classe fonctionnelle III de la NYHA.

Question 6

Qu'advient-il du traitement des patients qui ont du arrêter le traitement avec le Remodulin suite aux douleurs au site de perfusion?

Réponse

En cas d'arrêt du traitement avec le Remodulin suite aux douleurs au site de perfusion, la seule alternative avant la transplantation est l'administration du Flolan.

Question 7

L'administration iv exige-t-elle une autre forme galénique ou la forme sc peut-elle être utilisée en iv?

Réponse

Le remboursement du Remodulin à été demandé pour le traitement sous-cutané.
L'administration en iv n'est pas mentionnée dans la notice et n'est pas approuvée.
L'administration iv peut être réalisée avec la même forme galénique que l'administration sc.

Question 8

Le Remodulin est aussi utilisé en perfusion iv continue, le demandeur peut-il fournir les résultats des études réalisées, peut-il également préciser le dosage utilisé, le nombre de patients en Belgique, les raisons pour lesquelles la perfusion iv est utilisée et quand un enregistrement éventuel est prévu?

Réponse

A ce jour, 2 ex-clinical trial patients sont passés de l'administration sc à la perfusion iv pour des raisons de douleur à l'endroit de l'administration sc. Ces patients ne font pas partie d'une étude qui a comme objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du Remodulin iv. Le traitement iv de ces deux patients est dû à l'initiative des médecins experts qui les traitent. UT fournit le produit gracieusement.

En décembre 2005 United Therapeutics a déposé une variation de type II en vue de l'enregistrement de la forme iv, par une procédure de reconnaissance mutuelle dans tous les Etats Membres Concernés, y compris la Belgique.

Actuellement cette variation est toujours en cours d'examen en raison d'un clock-stop intervenu depuis mai 2006.

Therabel Pharma S.A., pour sa part, n'a pas l'intention de promouvoir la forme iv.

Les modalités proposées par Therabel Pharma S.A. pour l'inscription au chapitre IV ne permettent le remboursement du Remodulin que s'il est utilisé par voie sous-cutanée.

Nous pensons avoir ainsi pris toutes les précautions nécessaires afin d'exclure le remboursement du Remodulin au cas où celui-ci serait administré par voie intraveineuse.

Question 9

Des demandes d'extension de l'indication enregistrée sont-elles prévues dans le futur?

Réponse

Il n'y a pas d'extensions d'indications prévues dans le futur.

Question 10

Le demandeur s'engage à rembourser à 100 % tout dépassement du montant de € 5.158.000 par an, quelles sont les modalités pratiques que le demandeur envisage d'appliquer à ce niveau?

Réponse

Chaque année, nous devons signaler les ventes des produits remboursés e.a. à l'INAMI (base de calcul pour appliquer la taxe sur le C.A. des produits remboursables).

Le C.A. de Remodulin sc. est donc connu et nous proposons une évaluation annuelle. Si lors de l'évaluation annuelle il y a dépassement du budget accordé le dépassement sera remboursé à l'INAMI ou compensé par d'autres mécanismes par exemple fourniture gratuite du produit ou d'autres mesures éventuellement en application de l'article 81 de l'AR du 21/12/2001.