
Evaluation de la réponse / des commentaires du demandeur aux questions posées dans le rapport 60 par la Commission de Remboursement des Médicaments

- 1. Dans le bras Revlimid + placebo, la médiane de la TTP était de +/- 20 semaines. Donc chez 50 % des patients il n'y avait pas de progression de la maladie pendant 20 semaines. Est-ce qu'on dispose des données sur la survie et la survie sans progression des patients qui ont reçu après la levée de l'aveugle a compter dès le moment ou ils ont reçu le Revlimid ? Est-ce que le Revlimid est efficace comme « salvage » dans ces cas-là?**

Nous ne disposons pas de données spécifiques sur l'évolution des patients après la levée de l'aveugle. En effet, aucune donnée patient-spécifique n'a plus été recueillie après la levée de l'aveugle, ce qui était prévu par le protocole en pareille circonstance (MM-009, MM-010)

Par ailleurs le Revlimid est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur.

En pratique, les données démontrent que :

- Revlimid en association avec la dexaméthasone, est supérieur à la dexaméthasone seule tant chez les patients ayant déjà reçu un traitement antérieur que chez ceux en ayant reçu plusieurs
- Les résultats favorables chez les patients ayant reçu un traitement sont supérieur par rapport à ceux en ayant reçu plusieurs
- L'amélioration obtenue par Revlimid en association avec la dexaméthasone vs la dexaméthasone est supérieure à celle obtenue par bortézomib, en particulier chez les patients n'ayant reçu qu'un traitement antérieur

En effet, les données présentées dans le dossier original montrent que Revlimid® est particulièrement efficace dans la seconde ligne après un seul traitement.

- 2. Dans les études MM009 et MM010, les patients recevaient une quinolone comme prophylaxie. Est-ce que l'utilisation d'une quinolone est recommandée ?**

L'utilisation d'une quinolone n'est pas recommandée et ne se trouve pas dans le RP. Le texte d'étude clinique MM-009 et MM-010 relevait simplement dans le contexte de thérapies de support au concomitantes, le risque majeure d'infection avec la dexaméthasone à haute dose et indiquait à l'investigateur ce que pouvait éventuellement, entre autres, être utilisé en prophylaxie.

- 3. Quel est votre estimation de l'ICER par qaly et par année de vie gagnée par rapport à un traitement par la dexaméthasone et par rapport au Velcade, tout en tenant compte des coûts du traitement des effets secondaires des coûts de la prise à charge du patient dès son traitement par Revlimid jusqu'à son décès ?**

Comme une étude de pharmaco-économie n'est pas demandée lors du dépôt d'un dossier de demande d'un médicament orphelin en Belgique, cette étude n'a pas été réalisée. Vous conviendrez avec nous qu'une période de 20 jours n'est pas suffisante pour réaliser une telle étude.

Une telle étude en Suède donne comme résultat un ICER de Revlimid en association avec la dexaméthasone contre la dexaméthasone seule de 408.190 SEK (+/- 44.000 €) par qaly et 242.073 SEK (+/- 26.300 €) par LYG

- 4. Pouvez-vous nous fournir plus de détails sur le programme compassionnel européen ?**

Le 'named programme' a permis de traiter environ 1.400 patients à travers de l'Europe à fin mars 2007. (dans le cadre de l'ATU en France, du Fonds de Solidarité en Belgique et aussi de façon compassionnelle)

- 5. Est-ce que la firme prévoit un programme de surveillance afin de mieux contrôler la distribution et tel que prévu pour la thalidomide qui est tératogène et à laquelle le lénalidomide est structuellement proche) ?**

Un programme de gestion du risque a été discuté avec l'EMA et inclus dans l'AMM. Ce programme comprend l'information aux professionnels de la santé et aux patients et est centré sur le risque de tératogénèse. Il s'agit de faire tout ce qui est possible pour éviter une grossesse. De plus un programme de distribution contrôlée a été mis sur pied, pour s'assurer que seuls les médecins et pharmaciens dûment informés puissent prescrire et délivrer le

Revlimid. Enfin, les mesures de suivi et, en particulier, le PASS (un registre) sont en voie de finalisation avec l'EMA.

La transposition belge du RMP a été discutée avec l'autorité compétente et soumise à son approbation, qui est en cours. Voir aussi annexe II du RCP

- 6. Quel était la durée minimale entre le diagnostic initial de la maladie et le début du traitement dexaméthasone +/- légalidomide) ? Quel était, en détail, le traitement antérieur administré aux patients qui n'avait que reçu 1 ou 2 traitements antérieur? Quel est, selon vous, la durée de traitement minimale et le traitement antérieur minimal pour permettre de décider que la maladie est réfractaire et donc que le patient entre en ligne de compte pour un traitement par le légalidomide ?**

Voir tableaux

Time in years from first pathologic diagnosis	MM-009		MM-010	
	Len/dex	dex	Len/dex	dex
mean	3,6	3,9	4,2	4,8
SD	2,44	2,74	2,86	3,55
Median	3,1	3,1	3,4	4
Min; max	0,5; 14,7	0; 19,7	0,4; 15,7	0,3; 26,6

Le demandeur relève ensuite quelques hypothèses et estimations au niveau de l'incidence budgétaire qui demandent à être commentées.

1. « **Le myélome multiple est incurable. Une rechute se manifesterait presque chez tous. La population cible n'est donc pas 300 mais +/- 600.** »

Commentaire du demandeur

La CRM a raison de dire qu'il y a 600 patients après la première ligne mais cela comprend l'ensemble des lignes. Nous avons estimé que 50 % de ces patients appartiennent à la deuxième ligne et 50 % aux lignes suivantes.

Partant de l'évidence démontrée que les résultats favorables obtenus par Revlimid® en association avec la dexaméthasone sont supérieurs chez les patients ayant reçu un seul traitement antérieur par rapport à ceux en ayant reçu plusieurs, nous avons naturellement considéré que les patients de deuxième ligne étaient ceux à qui le Revlimid serait prescrit.

Le nombre maximal de patients accessibles est donc bien 300, ce que la CRM reconnaît d'ailleurs de façon implicite en signalant que les patients pourraient être traités de façon séquentielle. De ces patients, un certain nombre passera en troisième ligne mais il est peu probable que ces patients soient encore éligibles à un traitement par Revlimid s'ils ont déjà été traité en deuxième ligne par ce régime.

Notre commentaire

- **Le demandeur semble donc suggérer implicitement de restreindre le remboursement à la deuxième ligne, ce qui est en contradiction avec la demande formulé dans le dossier :**

« La spécialité fait l'objet d'un remboursement si elle est administrée chez des patients atteints de myélome multiple ayant reçu au moins un schéma de traitement antérieur ayant comporté au moins une greffe de cellules souches sauf s'ils sont inéligibles pour une telle greffe de cellules souche. Tous les traitements qui ont été administrés avant une greffe de cellules souches sont considérés comme un seul schéma de traitement, y compris la greffe de cellules souches ».
- **En effet, la troisième ligne ne sera vraisemblablement pas une nouvelle cure de Revlimid mais un autre traitement tel que le bortézomib ou un autre traitement actuellement utilisé en deuxième ligne. Ce que nous voulons dire est que Revlimid sera une ligne supplémentaire disponible avec des coûts supplémentaires.**
Voir aussi la remarque ci-dessous dans le commentaire du demandeur sous point 2 !

2. « **Le demandeur présente la supériorité nette du Revlimid mais reste néanmoins modeste dans ses prévisions de la pénétration du marché** »

Observer l'évidence d'une supériorité thérapeutique n'assure pas automatiquement le succès auprès des prescripteurs.

De plus, le bortézomib reste un oncolytique qui a un rôle à jouer, mais sans doute plus tard, dans le traitement du MM, et que les médecins ont appris à manier et ont intégré dans leur armementarium thérapeutique.

Enfin l'entreprise qui le commercialise est une grande entreprise, bien implantée, bien perçue et compétente. Prévoir 50 % de parts de marché en année nous semble même plutôt optimiste.

3. « **Selon notre estimation, le coût à charge de l'INAMI serait de +/- 10.000.000 € pour la première année, de 13.000.000 pour la deuxième et de +/- 20.000.000 € pour la troisième année** »

Les dernières données IMS montrent que bortézomib vendra en troisième année de commercialisation en Belgique aux alentours de 10.000.000 €. A 60.000 €/patient comme cout d'un traitement par Revlimid, un budget incrémentale correspondrait à traiter 500 patients, soit 80 % de 600 patients.

Notre commentaire

Nous ne comprenons pas ce calcul par ce que : $19.932.000/60.000 = 316$ patients.

Nous vous proposons donc de revenir sur une considération réaliste basée sur la prévalence en deuxième ligne de 300 patients accessibles au traitement par Revlimid et de parts de marché compatibles avec l'environnement et l'historique de la commercialisation de médicaments telle que vous trouvez dans le chapitre 5.7 « Incidence budgétaire »

C'est aussi la raison pour laquelle nous vous demandons de considérer favorablement la conclusion que nous avons soumise avec notre demande de remboursement : « « La nature terminale de la maladie justifie de façon convaincante la demande de remboursement de lénalidomide pour le traitement des patients atteints de myélome multiple. Il faut également noter que le nombre des patients candidats au traitement par lénalidomide est limité à celui des survivants dont la maladie récidive. Nombre de ces patients sont actuellement traités par bortézomib, un traitement qui, par comparaison indirecte, semble moins performant et qui génère des coûts significatifs en raison de son mode d'administration et de ses effets indésirables. Ces facteurs atténuent fortement le coût d'acquisition différentiel du traitement par lénalidomide et son impact budgétaire. De plus, lorsqu'on rapporte le coût à l'efficacité mesurée en termes de temps libre de progression, Revlimid[®] est significativement moins cher que bortézomib. Et donc, l'incidence budgétaire pour l'assurance sera négligeable, voire favorable en seconde ligne ».

Notre commentaire

- 1. A nouveau le demandeur semble vouloir restreindre le remboursement à la deuxième ligne**
- 2. Les études MM-009 et MM- 0104 ont comparé Revlimid + dexaméthasone (dans le schéma avec intervalle de 4 semaines) à la dexaméthasone. L'étude APEX était une comparaison entre le bortézomib seul et la dexaméthasone. (voir p 27 du rapport J 60)**
- 3. Ce n'est pas par ce que le rapport coût à l'efficacité en termes de temps libres de progression pourrait être moins cher que chez bortézomib que l'impacte budgétaire soit favorable : en fait le traitement par Revlimid est plus cher que le traitement par Bortézomib (+/- 60.000 versus 30.000 à 40.000 €); donc même si aucun des patients traités par Revlimid recevait le bortézomib le coût supplémentaire par patient serait de 20.000 à 30.000 € par patient.
Mais il est très probable que la plupart des patients seront traité par Revlimid et par bortézomib. Donc il faut bien ajouter le total des 60.000 € pour le traitement par Revlimid pour la part des patients qui recevront les deux.
Même pour l'estimation conservatrice du demandeur de la part du marché (200 patients pour la troisième année) ça correspond à $200 \times 60.000 = 12.000.000$ €**