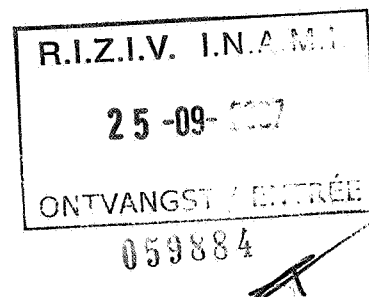


**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

A l'attention de Monsieur le Pharmacien Francis Arickx  
Secrétariat de la Commission de Remboursement des Médicaments  
Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Avenue de Tervuren 211  
1150 - Bruxelles



**RECOMMANDE AVEC**  
**ACCUSE DE RECEPTION**

Notre réf. : ADW/mc/2007-09-24

Bruxelles, le 24 septembre 2007

Objet : demande d'admission au remboursement d'une nouvelle spécialité  
pharmaceutique, Revlimid® 5, 10, 15 et 25 mg, conditionnement de 21 gélules  
– vos références 155-2208.1 à 4 LV-59388

Monsieur le Pharmacien,  
nous vous prions de trouver ci-après les réponses aux questions de la Commission.

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 à compter dès le moment où ils ont reçu le Revlimid ? Est-ce que le Revlimid est efficace comme « salvage » dans ces cas-là?

**Réponse** : 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 (juin 2005 pour MM-009 et août 2005 pour MM-010).

Tel : 02/675.45.66 - Fax : 02/660.92.63 - GSM : 0496/59.03.52  
RCB : 638.176 - TVA : BE 467.938.292.

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

Par ailleurs, comme vous le savez, 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 montrent 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 (ce qui est la définition de « salvage ») ;
- Les résultats favorables obtenus par Revlimid® en association avec la dexaméthasone sont supérieurs chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par rapport à ceux en ayant reçu plusieurs (« salvage ») ;
- L'amélioration obtenue par Revlimid® en association avec la dexaméthasone vs. la dexaméthasone est supérieure à celle obtenue par bortézomib vs. dexaméthasone, en particulier chez les patients n'ayant reçu qu'un traitement antérieur.

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

Vous y retrouverez un tableau (Données d'efficacité de Revlimid® et bortézomib au cours des études dans le myélome résistant ou en rechute) et les données qui montrent un TTP médian de 16,3 mois avec seulement un traitement antérieur (4,6 mois avec dexaméthasone, soit 11,7 mois de différence), alors que le TTP médian avec plus d'un traitement antérieur est de 9,4 mois (4,6 mois avec dexaméthasone, soit 4,8 mois de différence).

En comparaison, le TTP médian pour bortézomib est non seulement moins élevé mais les différences entre lignes de traitement sont aussi moins marquées : TTP médian de 7,0 mois avec seulement un traitement antérieur (5,6 mois avec dexaméthasone, soit 1,4 mois de différence), alors que le TTP médian avec plus d'un traitement antérieur est de 4,9 mois (2,9 mois avec dexaméthasone, soit 2 mois de différence).

Enfin, les données sur l'utilisation de la dexaméthasone seule (études MM-009 et MM-010) montrent que les patients sont à la fois à plus haut risque de progression que de décès.

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

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

**Réponse :** L'utilisation d'une quinolone n'est pas recommandée et ne se trouve pas dans le RCP. Le texte des protocoles d'étude clinique MM-009 (point 5.5.4.1) et MM-010 (point 6.5.4.1) relevait simplement, dans le contexte de thérapies de support ou concomitantes, le risque majoré d'infection avec la dexaméthasone à haute dose et indiquait à l'investigateur ce qui pouvait éventuellement, et entre autres, être utilisé en prophylaxie. Vous en trouverez le texte ci-après :

*Bisphosphonates, if prescribed, are to be given according to the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Clinical Practice Guidelines (Berenson J. 2002). Bisphosphonate therapy is indicated for multiple myeloma patients with lytic bone disease and it is recommended that bisphosphonates be continued until the benefit to the patient is believed to be less than the inconvenience of receiving an intravenous monthly infusion or until the patient develops significant side effects related to the drug (Berenson J. 2002). Other therapies considered necessary for the subject's well being may be administered at the discretion of the Investigator. These therapies may include antibiotics, analgesics, antihistamines, or other medications as well as growth factors and transfusions of red blood cells, platelets, or fresh frozen plasma given to assist in the management of complications associated with multiple myeloma or its therapy. Erythropoietin is recommended for chronic anemia that is transfusion dependent. High-dose dexamethasone therapy may predispose to infection. Routine daily prophylaxis with levofloxacin or ciprofloxacin at a dose of 500 mg daily (or other quinolone/broad spectrum antibiotics; Bactrim/Septtra may be considered, however they should be used with caution as sulpha drugs have been associated with severe rashes when given with thalidomide) is recommended for all patients. Allopurinol should be used with caution due to concerns of an association with the development of severe rashes when given with immunomodulatory drugs such thalidomide.*

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

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?

**Réponse :** Comme une étude de pharmaco-économie n'est pas demandée lors du dépôt d'un dossier de demande de remboursement d'un médicament orphelin en Belgique, cette étude n'a pas été réalisée et ces données ne sont pas disponibles.

Vous conviendrez avec nous qu'une période de 20 jours n'est pas suffisante pour rédiger un protocole d'étude de pharmaco-économie, recueillir les données, y compris celles qui ne sont pas disponibles dans les banques de données et la bibliographie, les exploiter puis rédiger un rapport d'étude et en tirer les conclusions pertinentes, basées sur des évidences indiscutables.

Nous partageons néanmoins avec vous les conclusions d'une étude de pharmaco-économie réalisée en Suède. Bien sûr, les caractéristiques différentes des systèmes de santé et de sécurité sociale en Belgique et en Suède ne permettent pas d'assurer l'applicabilité parfaite de ces résultats chez nous. Ils sont cependant indicatifs dans le contexte du nord de l'Europe occidentale.

Cette étude donne comme résultat un ICER de Revlimid® en association avec la dexaméthasone contre la dexaméthasone seule de 408.190 SEK/QALY (environ 44.400 EUR/QALY) et 242.073 SEK/LYG (environ 26.300 EUR/LYG), ce qui suggère fortement que l'association Revlimid® et dexaméthasone est efficace. Aucune information de pharmaco-économie n'est disponible contre bortézomib.

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

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

**Réponse :** Le « named patient program » a permis de traiter environ 1.400 patients à travers l'Europe (à fin mars 2007). Ce programme a permis à ces patients d'accéder à Revlimid® dans l'indication attendue (myélome multiple, seconde ligne), avant l'AMM, sous la responsabilité des médecins traitants, y compris dans le cadre de l'ATU en France et du Fonds de Solidarité en Belgique mais 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 structurellement proche?

**Réponse :** 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 les risques de tératogénèse. Il s'agit ici 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 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.

Nous nous permettons de vous renvoyer à l'annexe II du RCP et, en particulier, aux conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament, auxquelles nous nous conformerons, bien évidemment, strictement.

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

6. Quelle était la durée minimale entre le diagnostic initial de la maladie et le début du traitement dexaméthasone +/- lénalidomide? Quel était, en détail, le traitement antérieur administré aux patients qui n'avaient reçu que 1 ou 2 traitements antérieurs? 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 lénalidomide?

**Réponse :** Les durées entre le diagnostic initial de la maladie et le début du traitement (études MM-009 et MM-010), en années, sont reprises dans le tableau suivant.

Characteristics	Study MM-009		Study MM-010	
	Len/Dex N=177	Pbo/Dex N=176	Len/Dex N=176	Pbo/Dex N=175
Time From First Pathologic Diagnosis (years)				
n	177	176	176	175
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	4.0
Min, Max	0.5, 14.7	0.0, 19.7	0.4, 15.7	0.3, 26.6

Source: CHMP Assessment report, table 4, page 33

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.

La détermination d'une 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 lénalidomide revient au clinicien. Cette durée est variable et sera notamment fonction de l'absence de réponse (la pathologie continue à progresser), d'une rechute (idem) ou de l'intolérance, pour cause d'effets indésirables, d'un traitement, même efficace.

**D.W.H.C.C. sprl**  
 De Wever Health Care Consulting  
 39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

Le traitement antérieur administré aux patients qui n'avaient reçu que 1 ou 2 traitements antérieurs se trouve dans le tableau suivant.

Type of Therapy	Study MM-009		Study MM-010	
	Len/Dex N=177	Pbo/Dex N=176	Len/Dex N=176	Pbo/Dex N=175
Previously Treated with HDT/SCT				
Yes	109 (61.6%)	108 (61.4%)	97 (55.1%)	95 (54.3%)
No	68 (38.4%)	68 (38.6%)	79 (44.9%)	80 (45.7%)
No. of Prior Anti-myeloma Therapies				
1	68 (38.4%)	67 (38.1%)	56 (31.8%)	57 (32.6%)
2 or 3	109 (61.6%)	109 (61.9%)	120 (68.2%)	118 (67.4%)
Prior Anti-myeloma Regimens or SCT				
1	35 (19.8%)	40 (22.7%)	30 (17.0%)	33 (18.9%)
2	72 (40.7%)	69 (39.2%)	66 (37.5%)	65 (37.1%)
3	52 (29.4%)	45 (25.6%)	62 (35.2%)	61 (34.9%)
> 3	18 (10.2%)	22 (12.5%)	18 (10.2%)	16 (9.1%)
Prior SCT				
0	69 (39.0%)	70 (39.8%)	77 (43.8%)	81 (46.3%)
1	100 (56.5%)	95 (54.0%)	71 (40.3%)	61 (34.9%)
2	8 (4.5%)	11 (6.3%)	28 (15.9%)	33 (18.9%)
Prior Radiotherapy				
Yes	56 (31.6%)	64 (36.4%)	57 (32.4%)	51 (29.1%)
No	121 (68.4%)	112 (63.6%)	119 (67.6%)	124 (70.9%)
Prior Thalidomide Therapy				
Yes	74 (41.8%)	80 (45.5%)	53 (30.1%)	67 (38.3%)
No	103 (58.2%)	96 (54.5%)	123 (69.9%)	108 (61.7%)
Prior Dexamethasone Therapy				
Yes	143 (80.8%)	124 (70.5%)	116 (65.9%)	120 (68.6%)
No	34 (19.2%)	52 (29.5%)	60 (34.1%)	55 (31.4%)
Prior Bortezomib Therapy				
Yes	19 (10.7%)	20 (11.4%)	8 (4.5%)	7 (4.0%)
No	158 (89.3%)	156 (88.6%)	168 (95.5%)	168 (96.0%)
Prior Melphalan Therapy				
Yes	59 (33.3%)	54 (30.7%)	99 (56.3%)	91 (52.0%)
No	118 (66.7%)	122 (69.3%)	77 (43.8%)	84 (48.0%)
Prior Doxorubicin Therapy				
Yes	97 (54.8%)	90 (51.1%)	98 (55.7%)	99 (56.6%)
No	80 (45.2%)	86 (48.9%)	78 (44.3%)	76 (43.4%)

SCT, stem cell transplantation; Source: CHMP Assessment report, table 5, page 34

Tel : 02/675.45.66 - Fax : 02/660.92.63 - GSM : 0496/59.03.52  
 RCB : 638.176 - TVA : BE 467.938.292.

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

**Nous avons également relevé quelques hypothèses et estimations, au niveau de l'incidence budgétaire, qui demandent à être commentées.**

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

**Commentaire :** La Commission 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 multiples 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 traitement antérieur par rapport à ceux en ayant reçu plusieurs, nous avons naturellement considéré que les patients de deuxième ligne étaient ceux à qui Revlimid® serait prescrit.

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

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

**Commentaire :** observer l'évidence d'une supériorité technologique (ici, thérapeutique) n'assure pas automatiquement le succès auprès des prescripteurs. L'histoire des innovations technologiques abonde d'exemples (Apple vs. Microsoft par exemple).

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 3 nous semble même plutôt optimiste.

**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

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

**Commentaire :** Les dernières données IMS montrent que bortézomib vendra en 3<sup>e</sup> année de commercialisation en Belgique (2007) aux alentours de 10.000.000 EUR (800.000 EUR/mois ces derniers mois et stable, selon IMS).

A 60.000 EUR/patient, un budget total de 10.000.000 EUR (bortezomib) plus 20.000.000 EUR (charge incrémentale), correspondrait à traiter 500 patients, soit 80% de 600 patients ou 167% de 300 patients en année 3.

De plus, considérer que les 600 patients à partir de la deuxième ligne seront tous traités par Revlimid® n'est possible, ni techniquement (un certain nombre passera en troisième ligne mais il est peu probable que ces patients soient encore éligibles à un traitement par Revlimid®), ni commercialement.

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 la retrouverez dans le chapitre 5.7 « Incidence budgétaire » de notre dossier initial.

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.*

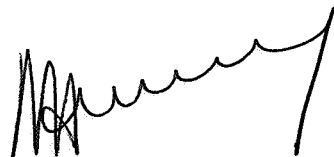
**D.W.H.C.C. sprl**  
De Wever Health Care Consulting  
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

*De plus, lorsqu'on rapporte le coût à l'efficacité mesurée en termes de temps libre de progression, Revlimid<sup>®</sup> est significativement moins cher que bortézomib.*

*Et donc, l'incidence budgétaire pour l'assurance sera négligeable, voire favorable en seconde ligne.*

Nous vous prions de bien vouloir faire examiner notre demande par la procédure appropriée.

Nous vous remercions pour la bonne suite que vous voudrez bien accorder à ce dossier et nous vous prions d'agréer, Monsieur le Pharmacien, l'expression de notre considération.



Prof. Dr Alain De Wever  
DWHCC  
Délégation de pouvoirs Celgene