

**Evaluation des commentaires et de la réponse du demandeur aux questions posées dans le rapport J60 par la Commission de Remboursement des Médicaments**

- 1) La firme peut-elle faire une estimation plus précise du nombre de patients atteints d'HPN en Belgique ainsi que du nombre de patients actuellement traités et du nombre de patients en attente de traitement ?
- a. La firme reprend les chiffres déjà cités dans le dossier initial, à savoir une prévalence de 13 cas/ million (EPAR), une étude anglaise ayant montré une incidence de 1,3 cas / million / an et une prévalence de 15,9 patients / million ; le registre national français donnant une prévalence > 7,7 cas/ million d'habitants et une prévalence estimée par Orphanet de 5,5 cas/ million d'habitants. Sur ces bases, le nombre de patients atteints d'HPN en Belgique est estimé entre 60 et 160 patients.
  - b. La firme ne dispose pas d'informations quant au nombre de patients actuellement traités en Belgique pour HPN. En ce qui concerne le Soliris, 3 patients ont été inclus dans les essais cliniques en Belgique. Deux d'entre eux sont toujours sous traitement dans le cadre du « medical need program », le troisième ayant bénéficié d'une greffe de moelle. Un nouveau patient vient de débuter son traitement par Soliris, toujours dans le cadre du « medical need program ». Une demande a également été introduite auprès du Fonds Spécial de Solidarité.
  - c. D'après le rapport 69 du Département of Public Health and Epidemiology, West Midlands Health Technology Assessment Group, University of Birmingham, seuls 15 % des patients souffrant d'HPN sont susceptibles d'être traités par eculizumab. Le nombre de patients susceptibles d'être traités est donc vraisemblablement au maximum de 2,5 à 4/ million, soit au total dans la population belge, de 25 à 40 patients.
  - d. Sur base des données venant de la réalité du terrain dans les pays européens où Soliris est mis sur le marché et remboursé (Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne, France), le nombre de patients traités varie de 0,8 à 1,2 en l'espace de 18 mois de commercialisation. En considérant 1 patient traité par million d'habitants en Belgique, au bout de 18 mois, on arrive au chiffre de 10 à 11 patients ce qui corrobore les hypothèses du dossier initial.

Commentaire de la CRM : **aucun.**

- 2) La firme peut-elle préciser le coût du traitement par patient et par an ?  
On considère 41 flacons sur l'année (moyenne) pour les nouveaux patients et 78 flacons par an pour les patients traités en année pleine. La firme précise que la moyenne correspond à un patient qui serait traité pendant 6 mois la première année.  
Au prix de 4.883,11 €, cela représente, en année moyenne la première année 200.207,51 € et puis pour chaque année suivante, 380.882,58 €. Ce à quoi il faut ajouter 26 mini-forfaits par an soit 884 €/ an/ patient.

Commentaire de la CRM :

**Si l'on considère un patient qui débiterait un traitement par Soliris le 1<sup>er</sup> janvier, en tenant compte des posologies recommandées, le nombre de flacons consommé au bout de l'année sera égal à 83 flacons, soit un coût de 405.298,13€ par an (83 x 4.883,11€)**

- 3) La firme peut-elle faire une estimation plus précise des économies potentielles réalisées en cas de remboursement du Soliris ?

Un certain nombre de dépenses seront évitées si les patients sont traités par Soliris, en particulier :

- a. Transfusions sanguines : chaque sachet coûte 55,54 € et s'accompagne d'au moins un mini-forfait (34€) et des coûts de déplacements associés voire d'une journée d'hospitalisation (plusieurs centaines d'€). Les données des études cliniques nous montrent que, dans la période de 12 mois précédant le début du traitement par Soliris, les patients avaient, en moyenne, 7,9 épisodes de transfusions et 17 sachets de sang total perfusés. 51% des patients traités par Soliris n'ont plus reçu aucune transfusion et les 49 autres % ont vu une nette diminution du nombre de transfusions. Cela signifie 4,7 épisodes de transfusions en moins ( $4,7 \times 34 \text{ €} = 159,8 \text{ €}$  épargnés) et 10,6 sachets de sang total perfusés en moins ( $10,6 \times 55,54 = 588,72 \text{ €}$  épargnés), soit un total de 748,52 € épargnés sur base annuelle par patient.
- b. Risques résiduels des transfusions (3/1000 risques infectieux ou réactions immunes aiguës), difficilement chiffrables mais sans doute très onéreux.
- c. Risque de surcharge ferrique à traiter par déféroxamine par voie injectable à un coût annuel de plusieurs milliers d'€, en fonction du poids et de la sévérité de la surcharge martiale.
- d. Traitement des événements thrombo-emboliques (médicaments comme l'héparine et interventions chirurgicales) voire, selon le choix du médecin, prévention de ces événements. On peut évaluer le coût du traitement d'un événement, pour l'INAMI, à partir de l'APR-DRG 195 thrombophlébite veineuse profonde. Ce coût se monte en moyenne à 4.174,15 €. En cas de prévention au long cours, on peut parler de centaines, voire de milliers d'€ en héparines à bas poids moléculaire.
- e. En considérant la même APR-DRG 195 et le niveau de sévérité extrême, ce qui approche sans doute la gravité d'un syndrome de Budd-Chiari ou de toute autre thrombose de la veine hépatique ou de la veine porte, on note une dépense totale de 8.575,98 € (montant moyen en prix de journée + montant moyen en produits pharmaceutiques + montant moyen d'honoraires soit 5.28,67 € + 1.287,82 € + 1.946,56 €).
- f. Le coût d'un syndrome de Budd-Chiari peut également être évalué via le MDC 07 qui traite les APR-DRG liés au foie et au pancréas et dont la moyenne va de 3.544 à 12.172 €, culminant pour l'APR-DRG 260 shunt intra-abdominal et interventions sur le pancréas et le foie à 20.791,05 €.

Selon la firme, on peut avancer qu'un patient, ayant un antécédent de transfusions et sans traitement de fond de son HPN consommera des ressources de santé qui se monteront à plusieurs milliers d'euros par an, voire beaucoup plus, en cas d'accident sérieux comme un syndrome de Budd-Chiari ou de thrombose de la veine hépatique ou de la veine porte.

Il est réaliste de considérer que ces patients, non traités, entraînent des coûts directs de 10.000 à 20.000 €/ an au moins, ce qui diminuera l'impact budgétaire.

#### Commentaire de la CRM :

**Les commentaires faits dans le rapport jour 60 restent d'actualité, à savoir d'une part la faible incidence des surcharges en fer dans le cadre des HPN et donc des traitements par déféroxamine et d'autre part la nécessité d'une vaccination contre les infections à meningocoques soit 27,76 € par dose.**

La firme fait par ailleurs les commentaires suivants sur le rapport jour 60 :

- 4) La CRM avait fait remarquer qu'un taux d'arrêt de traitement de 15 % semblait élevé et qu'en conséquence le budget était sous-estimé. La firme apporte les précisions suivantes. D'après l'expérience avec de nombreux médicaments injectables administrés en traitement chronique, on peut affirmer que 15%, voire plus, de patients abandonnent leur traitement. D'autre part, 5% des patients ont interrompu leur traitement dans le cadre

des études cliniques. Enfin, 5 à 10 % des patients bénéficient d'une greffe de moelle (confirmé par les données actuelles de terrain dans les pays où Soliris est remboursé) et il faut tenir compte des patients qui vont décéder ou décider d'arrêter leur traitement. Sur 25 à 40 patients, 15 % représentent 3 à 6 patients.

Commentaire de la CRM :

**15 % d'abandon de traitement pour un produit injectable dans le cadre d'une pathologie chronique sans effet manifeste pour le patient sur le pronostic vital ou la qualité de vie semble, en effet, dans les normes. Cependant, 15 % d'abandon de traitement dans une population ayant déjà vécu les conséquences de la maladie telles que la nécessité du recours aux transfusions et connaissant l'impact sur la qualité de vie ainsi que les risques potentiels (tels que thromboses) paraît élevé.**

**D'autre part, les 5% d'interruption de traitement observés dans les études cliniques sont classiques et regroupent des causes multiples, entre autres les contraintes propres à l'étude. Ce taux d'abandon ne permet donc pas d'extrapoler ce qui se passera réellement sur le terrain une fois le produit commercialisé.**

**Enfin, aucune donnée publiée n'est à notre connaissance disponible concernant les greffes de moelle en cas d'HPN. La seule information disponible est que ce traitement est réservé à une petite minorité de cas, au pronostic particulièrement sévère vu le risque élevé associé à cette thérapie et le manque de donneurs.**

**Par ailleurs, la firme ne nous informe pas du taux d'abandon observé dans les pays où le produit est déjà commercialisé.**

- 5) La CRM avait fait remarquer que le nombre de patients débutant le traitement les 2 premières années semblait largement sous-estimé. Sur base des données de terrain dans les pays européens où Soliris est disponible et remboursé, le nombre de patients traité par million d'habitants varie de 0,8 à 1,2 en l'espace de 18 mois, soit 10 à 11 patients pour la Belgique. Ce qui corrobore les hypothèses du dossier initial.

Commentaire de la CRM :

**Le commentaire fait par la CRM dans le rapport jour 60 nous semble toujours pertinent et ce d'autant plus que le Soliris a, depuis sa mise sur le marché, fait l'objet de nombreuses publications dans lesquelles l'efficacité du produit est démontrée et qu'il s'agit du seul traitement pharmacologique reconnu dans cette indication. On peut donc s'attendre à un taux de pénétration élevé dès la première année de remboursement. Quatre patients sont déjà identifiés avec certitude à ce jour ce qui correspond déjà à l'hypothèse faite pour 2009 par le demandeur.**