

Objet : demande d'admission au remboursement d'une nouvelle spécialité pharmaceutique, Soliris® 300mg, conditionnement d'un flacon de 30 ml de solution concentrée à diluer, votre référence 155-2618-KM-66390

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

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. Comme indiqué dans notre dossier qui reprend de manière exhaustive l'ensemble des publications et données épidémiologiques disponibles à ce jour, vous trouverez ci-après les estimations de nombre de patients atteints d'HPN, dont nous avons dérivé les chiffres belges. Les données de prévalence retenues par l'EMA et publiées dans l'EPAR sont de 13 cas/million. Une étude anglaise émet l'hypothèse d'une incidence de 1,3 cas/million/an et d'une prévalence de 15,9 patients/million. En France, un registre national évalue la prévalence de la maladie comme supérieure à 7,7 cas/million d'habitants. Pour Orphanet, la prévalence estimée d'HPN est de 5,5 cas/million d'habitants. Orphanet estime, dans la publication de l'étude que "il est vraisemblable que l'estimation de la prévalence donnée soit surestimée. En effet, les études épidémiologiques sont généralement réalisées dans des régions à forte prévalence et sont basées sur des données issues d'établissements hospitaliers". On peut donc estimer le nombre de patients atteints d'HPN en Belgique de 60 à 160.
 - b. Comme il n'existait pas, avant l'enregistrement de Soliris® et en dehors de la greffe de moelle, de traitement approuvé de l'HPN autre que symptomatique et

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

non spécifique, il ne nous est pas possible de vous fournir une information chiffrée sur le nombre de patients atteints d'HPN actuellement traités en Belgique. En ce qui concerne Soliris[®], 3 patients ont été inclus dans les essais cliniques en Belgique. Deux d'entr'eux sont toujours sous traitement dans le cadre du « medical need program » que nous avons mis sur pied, le troisième ayant bénéficié d'une greffe de moelle. Un nouveau patient vient de débiter son traitement par Soliris[®], toujours dans le cadre du « medical need program ». Il nous est également revenu qu'une demande de remboursement avait été introduite au Fonds spécial de Solidarité.

- c. D'après le rapport numéro 69 du Department 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 par eculizumab est donc vraisemblablement, au maximum, de 2,5 à 4/million, soit au total, dans la population belge, de 25 à 40 patients. En ce qui concerne les patients en attente de traitement en Belgique, nous confirmons que trois patients bénéficient du « Medical need program ».
- 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 et France), nous pouvons vous affirmer que le nombre de patients traités par million d'habitants varie entre 0,8 et 1,2 en l'espace de 18 mois de commercialisation. En considérant un patient traité par million d'habitants en Belgique, au bout de 18 mois, on arrive à un chiffre de 10 à 11 patients. Ceci corrobore les hypothèses présentées dans notre dossier, qui ne sont donc pas sous-estimées.

2. La firme peut-elle préciser le coût du traitement par patient et par an?

Comme présenté dans notre dossier, au chapitre incidence budgétaire (page 25), sous le tableau de projection budgétaire, la note 3 indique :

« on considère 41 flacons sur l'année (moyenne) pour les nouveaux patients et 78 flacons par an pour les patients traités en année pleine ».

Précisons que la moyenne correspond à un patient qui serait traité pendant 6 mois la première année.

Au prix de 4.883,11 EUR par flacon, cela représente, en année moyenne, la première année, 200.207,51 EUR, et puis, pour chaque année suivante, 380.882,58 EUR.

Comme vous l'avez correctement souligné, il faut y ajouter les mini-forfaits, soit 26 mini-forfaits par an, soit 884 EUR/patient/an.

D.W.H.C.C. sprl

De Wever Health Care Consulting
39 Avenue de la Tenderie - 1170 BRUXELLES

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

Il convient de tenir compte d'un certain nombre de dépenses qui seront évitées si les patients sont traités par Soliris® et, en particulier:

- Transfusions sanguines. Chaque sachet de sang total perfusé coûte 55,54 EUR (au 1/1/2008) et s'accompagne au moins d'un mini-forfait (34,00 EUR) et des coûts de déplacement associés, voire d'une journée d'hospitalisation (plusieurs centaines d'euros). Les données des études cliniques nous montrent que, dans la période de 12 mois précédent le début du traitement par Soliris®, les patients avaient, en moyenne, 7,9 épisodes de transfusion et 17 sachets de sang total perfusés. Dans la période de 12 mois suivant le début du traitement par Soliris®, les patients avaient, en moyenne, 3,2 épisodes de transfusion et 6,4 sachets de sang total perfusés. Cinquante et un pourcents des patients traités par Soliris® n'ont plus reçu aucune transfusion et les 49 autres pourcents ont vu une nette réduction du nombre de transfusions. Cela signifie 4,7 épisodes de transfusion en moins ($4,7 \times 34,00 \text{ EUR} = 159,8 \text{ EUR}$ épargnés) et 10,6 sachets de sang total perfusés en moins ($10,6 \times 55,54 \text{ EUR} = 588,72 \text{ EUR}$ épargnés) pour un total de 748,52 EUR épargnés sur base annuelle par patient, soit, à peu près l'équivalent du montant relatif aux mini-forfaits liés à l'administration de Soliris®.
- Risques résiduels des transfusions (3/1.000, risques infectieux ou réactions immunes aiguës), difficilement chiffrables mais, sans doute, très onéreux (plusieurs milliers d'euros certainement).
- Risque de surcharge ferrique à traiter par déféroxamine par voie injectable à un coût annuel de plusieurs milliers d'euros, en fonction du poids et de la sévérité de la surcharge martiale.
- Traitement des événements thromboemboliques (médicaments comme l'héparine et interventions chirurgicales), voire, selon les choix du médecin traitant, 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 (https://tct.fgov.be/etct/site_fr/info.html visité le 17/03/2008). Ce coût se monte, en moyenne, à 4.174,15 EUR. En cas de prévention au long cours, on peut parler de centaines, voire de milliers d'euros en héparines à bas poids moléculaire.
- En considérant le 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 EUR, ventilée de la façon suivante:
 - o Montant moyen en prix de journée: 5.728,67 EUR
 - o Montant moyen en produits pharmaceutiques: 1.287,82 EUR
 - o Montant moyen d'honoraires: 1.946,56 EUR

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

- Une autre manière d'approcher le syndrome de Budd-Chiari est de considérer le MDC 07 qui traite des APR-DRG liés au foie et au pancréas (hors cholecystectomie et interventions ou affections des voies biliaires) et dont la moyenne va de 3.511 à 12.172 EUR (dépenses pharmaceutiques entre 5 et 50% du total), culminant, pour l'APR-DRG 260 shunt intra-abdominal et interventions sur le pancréas et le foie et le niveau de sévérité extrême, à 20.791,05 EUR.

On peut avancer, sans crainte de se tromper, qu'un patient, ayant un antécédent de transfusions et sans traitement de fond de son hémoglobinurie paroxystique nocturne, consommera des ressources en 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 toute autre thrombose de la veine hépatique ou de la veine porte, sans tenir compte de la dégradation de la qualité de la vie de ces patients, de la morbi-mortalité associée et des coûts directs et indirects que ces événements représentent.

Il est réaliste de considérer que ces patients, non traités, entraînent des coûts directs pour l'assurance de 10.000 à 20.000 EUR/an au moins, ce qui diminuera d'autant l'impact budgétaire. Ceci, sans même tenir compte des coûts indirects et de l'impact sur la qualité de la vie.

Nous souhaitons également attirer votre attention sur les éléments suivants :

- Nous avons souligné, par intérêt scientifique, le caractère apparemment non discriminant des antécédents de transfusion quant à l'efficacité du Soliris® telle qu'elle apparaît dans les études cliniques. Cependant, l'EMA a choisi de reprendre, dans l'indication approuvée, une phrase expliquant que l'efficacité avait été étudiée seulement chez les patients ayant un antécédent de transfusion. Nous avons donc repris cette information, telle quelle, dans notre proposition de paragraphe de chapitre IV afin qu'elle soit harmonisée avec l'indication approuvée.
- Impact budgétaire :
 - o Vous nous dites « *un taux d'arrêt de 15% semble élevé* ». Et que donc, le budget semble sous-estimé. 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. Précisons également la construction de notre raisonnement, qui vient renforcer cette notion. D'une part, 5% des patients ont interrompu leur traitement dans le cadre des études cliniques. D'autre part, 5 à 10% des patients bénéficient d'une greffe de moëlle (confirmé par les données actuelles de terrain dans les pays où Soliris® est remboursé). Enfin, il faut tenir compte des patients qui vont décéder ou encore vont décider d'arrêter leur traitement (une perfusion tous les 15 jours, devoir se rendre à l'hôpital...). Rappelons que, sur 25 à 40 patients, 15%

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

- représentent 3 à 6 patients. Comme indiqué plus haut, des 3 patients inclus dans les essais cliniques en Belgique, 2 sont toujours sous traitement dans le cadre du « medical need program » que nous avons mis sur pied, le troisième ayant bénéficié d'une greffe de moëlle.
- Vous nous dites « *le nombre proposé de patients qui débutera le traitement par Soliris les deux premières années semble largement sous-estimé* ». Comme nous l'avons indiqué ci-dessus, sur base des données venant de la réalité du terrain dans les pays européens où Soliris® est disponible et remboursé (Allemagne, Italie, Royaume-Uni, Espagne et France), le nombre de patients traités par million d'habitants varie entre 0,8 et 1,2 en l'espace de 18 mois de commercialisation et de remboursement. En considérant un patient traité par million d'habitants en Belgique, au bout de 18 mois, on arrive à un chiffre de 10 à 11 patients. Ceci corrobore les hypothèses présentées dans notre dossier qui ne sont donc pas sous-estimées.

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.

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