

Wyeth Pharmaceuticals s.a./n.v.
rue du Bosquet 15
B-1348 Louvain-la-Neuve

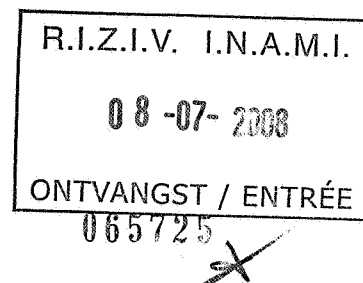
Tel. +32(0)10/49.47.11 - Fax +32(0)10/49.48.70
RPM/RPR Nivelles 0415.965.989 - TVA/BTW BE 415.965.989
www.wyeth.be

Wyeth

Louvain-la-Neuve, le 8 juillet 2008

Par porteur avec accusé de réception

I.N.A.M.I.
Monsieur F. Arickx
Secrétaire de la CRM
Service des Soins de Santé
Avenue de Tervuren 211
B- 1150 Bruxelles



Concerne : Demande d'admission au remboursement de notre spécialité pharmaceutique TORISEL® 25 mg/ml, solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion – dans la catégorie des produits remboursables – Médicament Orphelin
Notre demande du 01/04/2008 - dossier 155-2500.1-LV-65432
Rapport d'évaluation Jour 60
N/ réf : KVB/BP/008-023

Cher Monsieur Arickx,

Conformément aux dispositions de l'article 15 de l'Arrêté Royal du 21 décembre 2001, fixant les procédures, délais et conditions en matière d'intervention de l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités dans les coûts des spécialités pharmaceutiques, nous vous prions de trouver ci-après nos réponses aux questions posées ainsi que nos remarques relatives au rapport d'évaluation jour 60, reçu par lettre recommandée le 19 juin 2008.

1. Réponses aux questions de la CRM

Question 1 : Il n'existe actuellement pas de données permettant d'évaluer son intérêt en première ligne de traitement chez les patients de pronostic favorable et intermédiaire. Est-ce que le demandeur envisage des études dans ce groupe de patients ?

Notre réponse :

Nous partageons le point de vue de la CRM quant à l'absence, à ce jour, de données en première ligne chez les patients de pronostic favorable ou intermédiaire. Temsirolimus, utilisé comme agent unique, a démontré une activité évidente dans le traitement du cancer du rein avancé. L'analyse de l'étude de phase III en traitement de première ligne du cancer du rein avancé a ainsi indiqué que temsirolimus seul augmente significativement la survie globale médiane dans la population spécifique de patients de mauvais pronostic (3 des 6 facteurs de risque) par rapport à l'interféron. C'est sur base de ces données cliniques que l'EMEA a accordé l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de cette population spécifique.

(Données confidentielles) Cependant, Wyeth vient d'initier une étude (étude INTORACT) en combinaison avec le bevacizumab en première ligne chez des patients atteints de cancer rénal avancé dans tous les groupes de risque, les patients étant stratifiés par groupe de risque. Cette étude aura une durée maximale de 4 années.

Question 2 : Pourquoi est-ce que le demandeur a uniquement sélectionné les patients de mauvais pronostic dans son étude de phase III ?

Notre réponse :

Dans l'étude de phase II (étude 'dose-finding', Atkins 2004, Réf 10 du dossier initial), les patients étaient randomisés pour recevoir du temsirolimus 25, 75 ou 250 mg par semaine. L'évaluation portait sur la réponse tumorale, la survie et les effets secondaires. Chez les patients atteints de cancer rénal avancé, Torisel a démontré une activité anti-tumorale pour les 3 doses testées.

Les patients de cette étude de phase II ont été par la suite classifiés de manière rétrospective en groupes de risque favorable, intermédiaire ou mauvais selon les critères utilisés par Motzer et al (Réf. 18 du dossier initial) pour une population de patients atteints de cancer rénal métastasés de première ligne traité par IFN- α . (Voir tableau 7 d'après Atkins JCO 2004 - données confidentielles, copyright)

Risk Group	CCI-779 Dose Level							
	Total (n = 111)		25 mg (n = 36)		75 mg (n = 38)		250 mg (n = 37)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Good	8	7	2	6	2	5	4	11
Intermediate	48	43	14	39	14	37	20	54
Poor	49	44	20	56	19	50	10	27
Unknown*	6	5	0	0	3	8	3	8

Abbreviation: RCC, renal cell carcinoma.
*Patients had data missing for one or more of the prognostic factors and could not be assigned to a risk group.

Source : Atkins JCO 2004

Bien que dans chaque groupe de risque, les survies médianes des patients étaient similaires pour chaque dose, il y a eu un signal d'efficacité clair en faveur des patients de mauvais pronostic (Voir tableau 8 d'après Atkins JCO 2004). En effet, les survies médianes de chaque groupe de risque ont été comparées à des données historiques de patients traités par IFN- α (Motzer 2002, Ref. 18 du dossier initial), il apparaît que le temsirolimus est associé à une survie globale médiane 1,7 fois plus longue que le groupe de patients de mauvais pronostic traités en première ligne par l'IFN- α . (Voir tableau 8 d'après Atkins JCO 2004 – données confidentielles, copyright)

CCI-779 Dose Level	Good			Intermediate				Poor				
	Patients		Median Survival (months)	Patients		Median Survival (months)	95% CI	Patients		Median Survival (months)	95% CI	
	No.	%		No.	%			No.	%			
25 mg (n = 36)	2	6	18.4	18.4 to 23.6	14	39	23.0	12.5 to NA	20	56	7.1	4.1 to 15.0
75 mg (n = 35)*	2	6	NA	24.1 to NA	14	40	20.9	10.4 to 26.1	19	54	8.6	7.3 to 10.3
250 mg (n = 34)*	4	12	22.4	14.4 to NA	20	59	19.3	16.5 to 29.5	10	29	8.4	3.9 to 17.3
All (n = 105)	8	8	23.8	17.7 to 27.1	48	48	22.5	16.9 to 25.7	49	47	8.2	7.0 to 10.1

Abbreviations: RCC, renal cell carcinoma; NA, not available.
*Three patients had data missing for one or more of the prognostic factors and could not be assigned a risk group.

Source : Atkins JCO 2004

Ces données ont mis en évidence la possibilité que l'inhibition par le mécanisme mTOR pourrait être particulièrement relevant chez les patients atteints de cancer rénal et qui présentent des caractéristiques de mauvais pronostic. Sur base de ces résultats, une étude de phase III comparant l'IFN- α avec Torisel en traitement de première ligne des patients atteints de cancer rénal métastaté et de mauvais pronostic a été initiée.

L'étude d'efficacité de phase III menée avec temsirolimus s'est focalisée sur les patients de pronostic défavorable en raison du besoin thérapeutique existant pour cette population de patients, alors que les populations de patients de pronostic plus favorable étaient amplement couvertes par les études menées avec sunitinib et sorafenib.

Question 3 : Est-ce que le demandeur a des éléments scientifiques qui démontrent un effet d'efficacité de temsirolimus chez les patients qui progressent sous sunitinib dans le cancer avancé ?

Notre réponse :

(Données confidentielles) Les éléments scientifiques demandés ne sont pas disponibles à l'heure actuelle mais une étude est en cours dont le but est d'évaluer la sécurité et l'efficacité de temsirolimus versus sorafenib, utilisés comme agent unique chez des patients atteints de cancer rénal métastaté ayant présenté un échec au traitement de première ligne par sunitinib. Cette étude aura une durée totale de 44 mois.

Dans la réglementation du chapitre 4 du remboursement, est-ce qu'il faut exclure les patients qui ont déjà subi un traitement sous sunitinib ?

Notre réponse :

Selon l'indication approuvée, Torisel constitue un traitement de première ligne pour une population de patients atteints de cancer rénal avancé et présentant 3 des 6 facteurs de risque défavorables. Il y a donc lieu d'exclure, à ce jour, les patients préalablement traités par sunitinib.

Question 4 : Est-ce que le demandeur envisage des études dans d'autres pathologies?

Notre réponse :

Wyeth a effectué deux études dans une autre indication à savoir le lymphome à cellules du manteau (Mantel-cell lymphoma).

Des initiatives indépendantes et expérimentales d'utilisation de Torisel dans d'autres indications que le cancer rénal ont été entreprises notamment sous l'égide d'organisations telles que l'EORTC, le CTEP-NCI, le NCCN ou via des initiatives d'investigateurs.

Question 5 : En ce qui concerne la qualité de vie, on ne dispose pas de données d'évaluation selon les échelles habituellement utilisées dans cette pathologie (comme l'échelle FACT-G et FKSI). Quel est le rationnel pour utiliser un autre type d'échelle (TWiST) ?

Notre réponse :

Le Q-TWiST (Quality-adjusted Time Without Symptoms of disease or Toxicity) constitue une méthodologie statistique éprouvée. Elle a été développée par Glasziou en 1990 (réf. Glasziou 1990, en annexe) et permet une estimation non biaisée de la durée de survie moyenne, ajustée par la qualité de vie, en présence de données

censurées. A ce jour, cette méthodologie a principalement été utilisée dans le domaine de la cancérologie.

Cette méthode consiste à décomposer la survie globale en quatre phases qui correspondent à quatre états de santé prédéfinis et distincts au cours du temps: une phase thérapeutique à laquelle sont associés des effets secondaires liés à la toxicité des traitements (TOX) ; une phase libre de tout symptôme et de toute toxicité (TWiST) ; une phase comprise entre la maladie symptomatique et le décès (REL pour relapse) ; une phase correspondant au décès.

A l'inverse du FACT-G et du FKSI qui constituent des échelles descriptives de la symptomatologie du cancer (et du cancer rénal dans le cas du FKSI), le questionnaire EQ-5D, utilisé dans le cadre de l'étude clinique (Hudes 2007, Réf.10 du dossier initial), permet de déterminer l'utilité (préférence) associée à différents états de santé. L'utilité est représentée par une valeur comprise entre 0 (mort) et 1 (santé parfaite).

La combinaison des utilités et des données de survie partitionnées (TOX, TWiST, REL) permet de déterminer la durée de vie sans symptôme ni récurrence, pondérée par la qualité de la vie.

Question 6 : Quel est l'impact budgétaire si les dépenses de l'administration des spécialités sont également prises en considération?

Notre réponse :

Dans le dossier initial, seul l'impact sur le budget des médicaments était estimé.

A la demande de la CRM, nous présentons ci-après les estimations de l'impact budgétaire de Torisel tenant compte du coût d'administration de ce dernier.

Torisel est administré par voie intraveineuse une fois par semaine, dans le cadre d'une hospitalisation de jour. Le coût correspondant à une hospitalisation de jour est de 120 € (maxi-forfait). Le coût additionnel par jour de traitement s'établit par conséquent à $120/7 = 17,1429$ €.

Compte tenu du coût d'achat de 165,0085 € (prix *), le coût total journalier de Torisel (budget des médicaments pour l'INAMI + coût du maxi forfait) est de 182,1514 €.

Le tableau ci-après décrit le calcul de l'impact de Torisel sur le budget de l'INAMI, lorsque l'ensemble des patients sous Sutent sont traités à la posologie de 50 mg.

Coût sur le budget de l'INAMI du traitement de 1ere ligne des RCC* au stade avancé de pronostic défavorable (100% des patients sous Sutent utilisent la dose de 50 mg)

	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario 1 (référence) : TORISEL non disponible.	= (nombre de patients aRCC** de pronostic défavorable en 2009 x coût journalier Sutent x durée de traitement) = (142 x 124,5273 x 165) = 2.917.675 €	= (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010 x coût journalier Sutent x durée de traitement) = (146 x 124,5273 x 165) = 2.999.863 €	= (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011 x coût journalier Sutent x durée de traitement) = (150 x 124,5273 x 165) = 3.082.051 €

Scénario TORISEL disponible	2 :	$= (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009} \times \text{coût journalier Sutent} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent}) + (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009} \times \text{coût journalier Torisel} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Torisel})$ $= (142 \times 124,5273 \times 165 \times 0,60) + (142 \times 182,1514 \times 165 \times 0,40) = 3.457.727 \text{ €}$	$= (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010} \times \text{coût journalier Sutent} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent}) + (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010} \times \text{coût journalier Torisel} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Torisel})$ $= (146 \times 124,5273 \times 165 \times 0,40) + (146 \times 182,1514 \times 165 \times 0,60) = 3.832.761 \text{ €}$	$= (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011} \times \text{coût journalier Sutent} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent}) + (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011} \times \text{coût journalier Torisel} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Torisel})$ $= (150 \times 124,5273 \times 165 \times 0,25) + (150 \times 182,1514 \times 165 \times 0,75) = 4.151.697 \text{ €}$
Impact budgétaire de TORISEL		+540.053 € (+19%)	+832.898 € (+28%)	+1.069.647 € (+35%)

* RCC : cancer rénal ** aRCC cancer rénal avancé

L'impact du remboursement de Torisel sur le budget de l'INAMI est de 540.053 € la première année (soit +19% par rapport au coût actuel avec Sutent), 832.898 € la seconde année (+28%) et 1.069.647 € la troisième année (+35%).

Ce surcoût est toutefois nettement inférieur, lorsque, comme le suggère la CRM, 20% des patients traités par Sutent ont recours à la posologie maximale remboursée de 87,5 mg (coût journalier de 218,12 €). Dans ce cas en effet, l'impact du remboursement de Torisel sur le budget de l'INAMI est de 364.248 € la première année (soit +11% par rapport au coût actuel avec Sutent), 561.955 € la seconde année (+16%) et 721.788 € la troisième année (+20%).

Coût sur le budget de l'INAMI du traitement de 1ere ligne des RCC au stade avancé de pronostic défavorable (20% des patients sous Sutent utilisent la dose maximale de 87,5 mg)

	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario 1 (référence) : TORISEL non disponible.	$= (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009} \times \text{coût journalier Sutent } 50 \text{ mg} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent } 50\text{mg}) + (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009} \times \text{coût journalier Sutent } 87.5 \text{ mg} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent } 87.5\text{mg})$ $= (142 \times 124,5273 \times 165 \times 0,8) + (142 \times 218,12 \times 165 \times 0,2)$	$= (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010} \times \text{coût journalier Sutent } 50 \text{ mg} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent } 50\text{mg}) + (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010} \times \text{coût journalier Sutent } 87.5 \text{ mg} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent } 87.5\text{mg})$ $= (146 \times 124,5273 \times 165 \times 0,8) + (146 \times 218,12 \times 165 \times 0,2)$	$= (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011} \times \text{coût journalier Sutent } 50 \text{ mg} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent } 50\text{mg}) + (\text{nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011} \times \text{coût journalier Sutent } 87.5 \text{ mg} \times \text{durée de traitement} \times \text{part de marché Sutent } 87.5\text{mg})$ $= (150 \times 124,5273 \times 165 \times 0,8) + (150 \times 218,12 \times 165 \times 0,2)$

	0,2) = 3.356.625 €	0,2) = 3.451.178€	0,2) = 3.545.731 €
Scénario 2 : TORISEL disponible	<p>= (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009 x coût journalier Sutent 50 mg x durée de traitement x part de marché Sutent x proportion Sutent 50 mg) +(nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009 x coût journalier Sutent 87.5 mg x durée de traitement x part de marché Sutent x proportion Sutent 87.5 mg) + (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2009 x coût journalier Torisel x durée de traitement x part de marché Torisel)</p> <p>= (142 x 124,5273 x 165 x 0,60 x 0,80) + (142 x 218,12 x 165 x 0,60 x 0,20) + (142 x 182,1514 x 165 x 0,40)</p> <p>= 3.720.873 €</p>	<p>= (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010 x coût journalier Sutent 50 mg x durée de traitement x part de marché Sutent x proportion Sutent 50 mg) +(nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010 x coût journalier Sutent 87.5 mg x durée de traitement x part de marché Sutent x proportion Sutent 87.5 mg) + (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010 x coût journalier Torisel x durée de traitement x part de marché Torisel)</p> <p>= (146 x 124,5273 x 165 x 0,40 x 0,80) + (146 x 218,12 x 165 x 0,40 x 0,20) + (146 x 182,1514 x 165 x 0,60)</p> <p>= 4.013.133 €</p>	<p>= (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2010 x coût journalier Sutent 50 mg x durée de traitement x part de marché Sutent x proportion Sutent 50 mg) +(nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011 x coût journalier Sutent 87.5 mg x durée de traitement x part de marché Sutent x proportion Sutent 87.5 mg) + (nombre de patients aRCC de pronostic défavorable en 2011 x coût journalier Torisel x durée de traitement x part de marché Torisel)</p> <p>= (150 x 124,5273 x 165 x 0,25 x 0,80) + (150 x 218,12 x 165 x 0,25 x 0,20) + (150 x 182,1514 x 165 x 0,75) =</p> <p>4.267.518 €</p>
Impact budgétaire de TORISEL	+364.248 € (+11%)	+561.955 € (+16%)	+721.788 € (+20%)

Quelle que soit l'estimation retenue (avec ou sans Sutent 87,5 mg), ces calculs ne prennent pas en considération le coût des effets secondaires des traitements. Dans l'étude clinique de phase III, les effets secondaires de grade 3 et 4 étaient moins fréquents dans le groupe Torisel que dans le groupe interféron seul (réf. Hudes 2007-réf.10 du dossier initial). A l'inverse, dans l'étude comparative de sunitinib (Sutent) par rapport à l'interféron- α , davantage de patients sous Sutent (17,5%) ont rapporté au moins un effet indésirable grave lié au traitement (pour 5,0% dans le groupe interféron- α) (réf. Motzer 2007 – réf.19 du dossier initial). Pour cette raison, il nous paraît légitime de considérer que le surcoût attribuable à Torisel, tel qu'estimé dans le présent dossier, constitue une estimation maximaliste.

Enfin, comme souligné par la CRM dans le rapport Jour 60, il n'a pas été tenu compte dans cette analyse du gaspillage de Sutent lié au fait que les patients arrêtent leur traitement prématurément suite à une progression, un décès ou la survenue d'événements indésirables.

Question 7: Quels sont les éléments qui justifieraient l'utilisation de Torisel en remplacement de Sutent? Comment est-ce qu'on peut justifier le surcoût de Torisel (dans ce cas) ?

Notre réponse: Dans l'analyse budgétaire, Sutent a été considéré comme le traitement de référence, dans la mesure où il s'agit du seul traitement approuvé en première ligne. Il ne s'agit toutefois pas d'un véritable comparateur pour Torisel.

En effet, contrairement à Sutent :

- les données cliniques ont permis de mettre en évidence, avec Torisel, une augmentation significative de la survie globale, et ce en tant que critère d'évaluation primaire de l'étude,
- cette efficacité clinique a été démontrée dans une population spécifique de patients, ceux qui présentent un mauvais pronostic,
- elle va de pair avec un profil de tolérance différent (moins d'effets indésirables que l'interféron- α),
- la dose administrée demeure stable au cours du temps,
- le mode d'administration, en milieu hospitalier, permet quant à lui d'assurer un suivi et une compliance optimale des patients.

Ces éléments justifient selon nous le différentiel de coût ainsi que le remplacement progressif de Sutent par Torisel, dans la population spécifique des patients présentant un mauvais pronostic. A l'issue de la troisième année, cette substitution ne sera toutefois pas totale, dans la mesure où une partie des médecins et des patients continueront à utiliser un autre traitement.

2. Nos remarques concernant l'évaluation du rapport Jour 60

p. 4-8. Remarque générale

Nous avons remarqué quelques fautes typographiques (accents manquants, lettres changées...) principalement dans les annexes (formulaires p. 6-8). Ces erreurs sont probablement imputables au programme informatique utilisé.

p. 11. Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée de temsirolimus est de 25 mg, administrés en perfusion intraveineuse d'une durée de 30 à 60 minutes une fois par semaine.

Le mot semaine est manquant dans le texte.

p. 18. Effets indésirables de la spécialité

Interactions : L'administration concomitante d'agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A/5 doit être évitée.

En se référant au RCP, la phrase correcte est la suivante : l'administration continue au-delà de 5 à 7 jours avec des agents possédant un potentiel d'induction du CYP3A4/5 doit être évitée.

Wyeth

Nous vous prions de bien vouloir transmettre notre réponse à la Commission de Remboursement des Médicaments afin qu'elle puisse être prise en compte pour l'élaboration de la proposition provisoire motivée.

Nous vous en remercions d'avance et vous prions de croire, Cher Monsieur Arickx, à l'assurance de notre considération distinguée.



Kristel Van Beirendonck, Pharmacien
Governmental Affairs Director

Annexes :
(Version papier)

Référence citée :
P.P. Glasziou et al., Quality Adjusted Survival Analysis, Statistics in Medicine, Vol.9,
1259-1276 (1990)