

Evere, le 05 mai 2009

Vos Réf : 155-2916-KM-71059

Concerne : réponses aux questions J 60 INTANZA ®

Vous trouverez ci-joint nos réponses aux 9 questions facultatives formulées dans le rapport d'évaluation reçu le vendredi 24 avril et auxquelles nous avons souhaité répondre.

Je vous transmets, joints à la présente, les documents suivants :

- un dossier original complet avec références
- un dossier copie complet avec références
- six copies papier sans références
- un cd-rom original complet avec références
- un cd-rom copie complet avec références

Dans le cadre de l'AR du 15 février 2007 qui prévoit la publication des rapports d'évaluation et questions/réponses sur le site de l'INAMI, nous avons, conformément à la procédure, mentionné les données que nous considérons comme confidentielles, en les faisant apparaître en jaune dans nos réponses.

Ces données sont confidentielles dans la mesure où elles concernent en particulier des informations et résultats sous forme de tableaux de synthèse (réponses à questions 1 et 2) à partir d'un « clinical study report », par ailleurs également fourni in extenso, ainsi que d'un manuscrit accepté mais non encore publié.



**Nous avons comme à chaque occasion veillé dans la mesure du possible à ce que cela
« ne porte pas préjudice à la possibilité pour une tierce personne de prendre
connaissance de la motivation suivie par la Commission ou le Ministre ».**

**Je vous souhaite bonne réception de la présente, et dans l'attente de vos nouvelles,
veuillez croire, Cher Monsieur Arickx, en l'expression de mes sincères salutations.**

PREAMBULE -Commentaires généraux

1. Stabilité du marché:

1.630.473 vaccins remboursés lors de la saison déc. 2006- nov. 2007 (chiffres Pharmanet cités dans le document INAMI de révision de groupe daté du 22/07/2008)

1.605.000 vaccins remboursés lors de la saison 2007-2008 (chiffres Pharmanet cités dans le rapport d'évaluation de(s) expert(s) reçu par courrier daté du 23/04/2009)

1.540.000 vaccins remboursés lors de la saison 2008-2009 (selon nos estimations à partir des données Ifstat de l'IPhEB sur la période septembre - décembre 2008 et la part de ces 4 mois sur le total annuel au cours des 4 années précédentes- 99.4 % en moyenne-).

Le marché global s'est quant à lui situé autour de
2.304.000 de doses pour la saison 2003-2004 ;
2.200.000 de doses pour la saison 2004-2005 ;
2.598.000 de doses pour la saison 2005-2006 (au moment de la menace grippe aviaire) ;
2.255.000 de doses pour la saison 2006-2007 ;
2.336.000 de doses pour la saison 2007-2008 et
2.410.000 de doses pour la saison 2008-2009 (avant déduction des retours).

Ces données montrent une stabilisation du marché des vaccins, remboursés ou non malgré un élargissement important depuis 2006 des catégories de personnes pouvant bénéficier du remboursement

2. Taux de couverture-coût de la vaccination :

La morbidité liée à la grippe chez les 65 ans et plus représente 90% de la morbidité totale liée à la grippe (1). L'efficacité de la vaccination actuelle dans cette population est estimée entre 50% et 60% comparé avec 70 à 90% chez les moins de 65 ans (2).

A l'instar du marché des vaccins (en doses), les taux de couverture n'ont pas évolué, en particulier dans les tranches d'âge les plus fragiles mentionnées ci-dessus (voir aussi réponse à la question 7). On pourrait croire que les personnes de 60 ans et plus, qui représentent plus de 80% des personnes remboursées, sont de plus en plus sensibilisées à la problématique de la grippe, mais cela ne semble pas être le cas lorsqu'on examine les données.

Les taux de couverture de la vaccination contre la grippe saisonnière ne sont pas non plus influencés par le niveau de remboursement du vaccin, en particulier par sa gratuité, ainsi que l'a montré une étude (voir aussi question 7) publiée récemment par l'ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control (3). Il n'y a donc pas d'élasticité du taux de vaccination vis-à-vis du prix payé par le patient, qui varie selon les pays. La contribution moyenne annuelle du patient en Belgique pour un vaccin contre la grippe se situe actuellement autour de € 6.40 et peut être entièrement récupérée par le patient via le système de forfait mutuelles annuel pour vaccination, ce qui rend de facto la vaccination antigrippale gratuite.

La participation du patient de 60 ans et plus qui bénéficierait de la vaccination ID serait, sur base du prix demandé pour Intanza 15µg, de l'ordre € 7.50, également entièrement récupérable via le forfait vaccination.

- (1) Thompson W.W. et al. Mortality Associated with Influenza and Respiratory Syncytial virus in the United States. JAMA 2003;289:179-186
- (2) Nichol K.L. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. Vaccine 2003;21: 1769-1775
- (3) Mereckiene J et al. National Seasonal Influenza Vaccination Survey in Europe, 2008. Eurosurveillance 2008; 13 (43): 1-7

Question 1 : Les résultats de l'étude GID 17 suivant la 3^{ème} campagne de vaccination sont-ils disponibles ?

-Oui. Ils sont à présent disponibles sous forme de « Clinical Study Report » (voir annexe 1).Ce rapport est confidentiel.

Nous avons repris deux tableaux récapitulatifs ci-dessous.

Les données d'immunogénicité après la troisième année après la vaccination sont reprises dans le tableau ci-dessous. Les réponses immunologiques induites par Intanza 15µg étaient supérieures à celles induites par l'administration par voie intramusculaire de Vaxigrip pour tous les critères EMEA pour chaque souche.

Question 2 : Au vu des résultats des 2 premières campagnes de vaccination de l'étude GID 17, ne risque-t-on pas d'assister à un épuisement du bénéfice immunologique observé ?

Entre l'année 1 et l'année 2, deux des 3 souches (H3N2 et B) sont similaires. La réponse immunitaire en année 2 pourrait sembler moins bonne pour la souche B mais meilleure pour la souche H3N2. On ne peut toutefois pas parler d'un affaiblissement ou d'une augmentation des réponses immunitaires entre les années 1 et 2. Il y a surtout une différence importante en terme d'effectifs (voir 1^{er} graphique question 1). Un critère EMEA a été atteint avec un antigène splitté pour la souche B en année 2 comme demandé par les recommandations de l'EMEA. Ces données ont été soumises et approuvées par EMEA lors du dépôt de dossier d'enregistrement.

Question 3 : La firme prévoit-elle d'évaluer les effets de la vaccination ID en termes de morbidité et de mortalité par rapport au vaccin IM ?

La firme n'a pas prévu de conduire d'étude d'efficacité comparative au vaccin IM ni dans le cadre d'essai clinique (efficacy) ou ni en pratique courante (effectiveness).

Le programme de développement clinique d'Intanza 15µg a été conduit conformément aux critères d'immunogénicité demandés par l'EMA (4) pour l'enregistrement d'un vaccin anti-grippal. Ces critères reflètent la corrélation entre protection clinique et niveau d'anticorps HI (séroprotection) préalablement démontrée, notamment par Hobson et al. (5).

Question 4 : La firme prévoit-elle d'étendre l'indication du vaccin à d'autres populations ?

Non. La forme 15µg a obtenu l'AMM et l'indication chez les personnes âgées de 60 ans et plus et il n'y a pas d'extension d'indication prévue pour Intanza 15µg. Seule cette population des 60+ est et restera concernée.

Question 5 : A terme, la firme prévoit-elle de remplacer les vaccins IM par des vaccins ID ?

Non. Il est prévu de mettre la forme ID à disposition et de garder les deux formes sur le marché.

Question 6 : Dans la proposition de chapitre IV, la firme prévoit le remboursement du vaccin chez les personnes âgées de 50 ans et plus alors que le vaccin est enregistré et indiqué uniquement pour les personnes âgées de 60 ans et plus. Nous supposons qu'il s'agit d'une erreur ?

Il s'agit en effet d'une erreur.

Le remboursement d'Intanza 15µg pour les personnes âgées de 50 ans et plus n'a jamais été demandé.

Notre demande, qui figure dans le dossier que nous avons déposé le 02 mars 2009 est strictement limitée aux 60 ans et plus et mentionne clairement

-au point 4.2.3 page 11 « proposition de texte » :

« Le vaccin fait l'objet d'un remboursement s'il a été prescrit pour des bénéficiaires âgés de 60 ans ou plus. Le remboursement peut être accordé sans que le médecin-conseil doive l'autoriser pour autant que le médecin traitant appose sur la prescription la mention « régime du tiers payant applicable ». Dans ces conditions, le pharmacien est habilité à appliquer le tiers payant »

-au point 4.2.4 page 11 « La catégorie de remboursement » :

« Cs (chapitre IV), plus strict que les autres vaccins anti-grippe car restreint au seul sous-groupe d'individus âgés de 60 ans et plus »

(4) EMA, Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines 12 March 1997 – CPMP/BWP/214/96

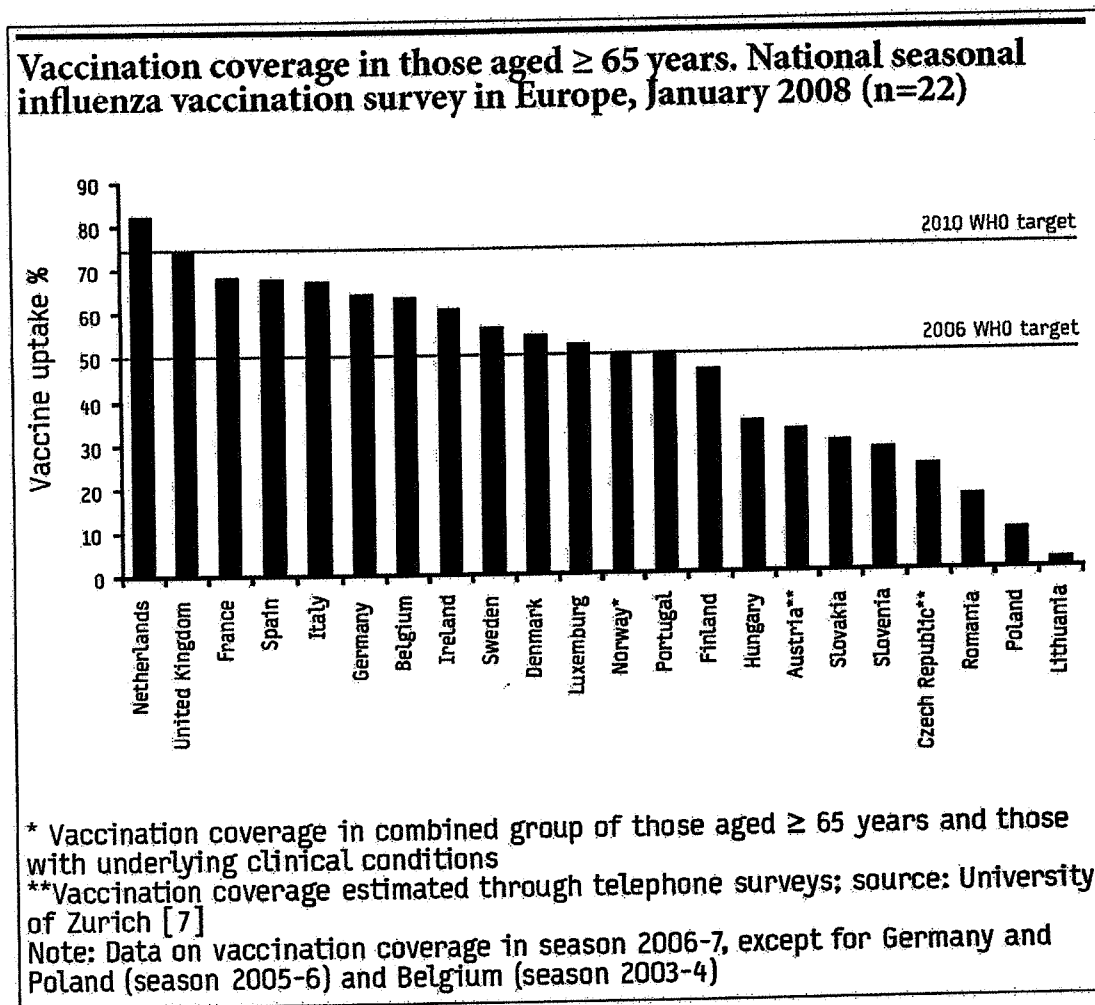
- (5) Hobson et al. The role of serum haemagglutination-inhibition antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)* 1972; 70 (4): 767-777

Question 7 : La firme dispose-t-elle de données épidémiologiques plus récentes concernant la couverture vaccinale de l'ensemble de la population belge âgée de 60 ans et plus ?

Nous ne disposons pas de données sur le taux de couverture chez les 60+, mais nous l'avons estimé. (*)

Le taux de couverture chez les 65 ans et plus provenant de l'enquête de santé téléphonique de 2004 cité dans le rapport d'expert est de 63 %.

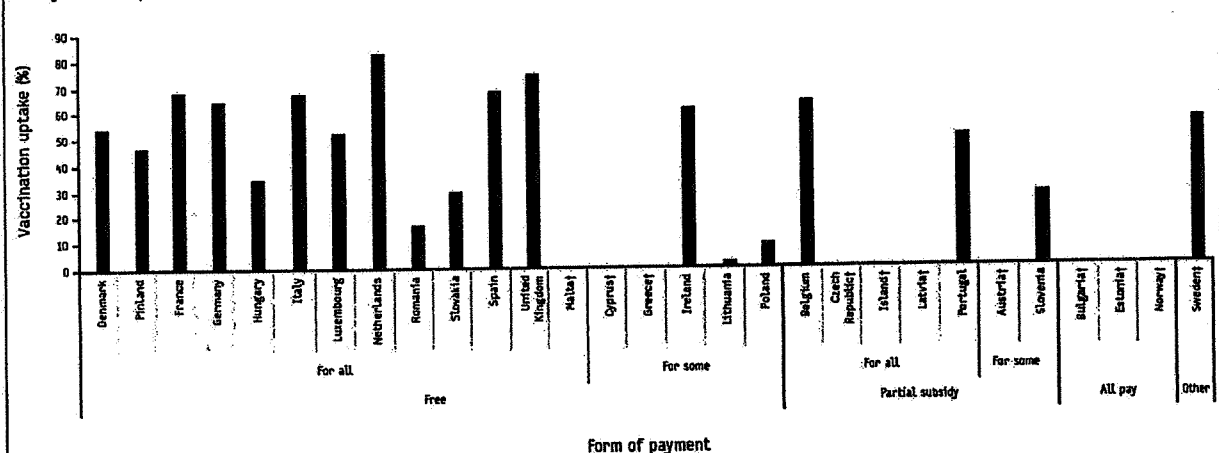
Une enquête européenne du ECDC (3) incluant 29 pays a été réalisée pour la saison 2006-2007. Le taux de couverture repris pour la Belgique chez les 65+ est celui de 2004.



Cette étude européenne montre également qu'il n'y a aucune corrélation entre le niveau de remboursement et le taux de couverture :

parmi les 12 pays où le vaccin est gratuit, 3 ont un taux de couverture meilleur que la Belgique (Pays-Bas et Royaume-Uni, > 70%, France < 70%), 3 sont à un niveau semblable (Allemagne, Italie et Espagne) et six pays sont (nettement) en-dessous : autour des 50% pour 2 pays et < 50% pour 4 pays.

Costs of vaccination and vaccination coverage for persons aged ≥ 65 years, by country. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, January 2008 (n=29)



Note: Data on vaccination uptake in season 2006-7, except for Germany and Poland (season 2005-6) and Belgium (season 2003-4)
 Countries unable to provide data on vaccination coverage in persons aged > 65 years
 In Sweden subsidies vary by county, approximately two-third of counties give free vaccination to this age groups

Toujours à l'échelon européen, la dernière enquête EVM (European Vaccines Manufacturers) de couverture vaccinale faite sur 11 pays (6) a montré que :

- le prix n'était cité dans aucun des pays parmi les 3 principales raisons de non vaccination (*).
- le taux de couverture moyen dans la population recommandée de 65 ans et plus en Europe, était de 54% (taux variables selon les pays de l'enquête) pour la saison 2007-2008 versus 56% pour la saison 2006-2007, sans changement significatif dans aucun pays.

En Belgique :

Compte tenu

- de la stabilité ces dernières années du marché total et du marché remboursé (cf. commentaires généraux)
- de la population des 65+ dont le nombre augmente progressivement (de 1.715.000 en 2000 à 1.820.000 en 2008 et qui représentent environ 86% des 60+ remboursés), alors que le nombre total de doses remboursées reste constant,

il est probable que le taux de couverture des 65+ a peu ou pas évolué depuis 2004(**). Idem pour les 60+, sauf à faire l'hypothèse que le taux a augmenté chez les 65+, ce qui implique que le taux chez les <65 ans a diminué ou qu'il y a moins de personnes ayant droit au remboursement qui le demandent.

Les conditions de remboursement ont pourtant été élargies à partir de la saison 2006-2007 à une population plus grande, sans impact apparent sur le nombre total de vaccinations et le taux de vaccination.

Du fait que le taux de couverture augmente avec l'âge, il est chez les 60+ inférieur à celui des 65+ (< 63 %) (**).

(6) Blank PR, Schwenkglekns M, Szucs TD. Vaccination coverage rates in eleven European countries during two consecutive influenza seasons, *Journal of Infection* (2009), doi: 10.1016/j.jinf.2009.04.001 (Accepted manuscript. Article in Press)

(*) Conclusion identique lors d'une enquête réalisée par GfK Group en Flandre et présentée le 01 octobre 2008 lors de la conférence de presse de lancement de la campagne de vaccination (Onderzoek Determinanten Griepvaccinatie i.o.v. Ondersteuningscel Logo's-Januari 2008) :

« Redenen om zich NIET te laten vaccineren » :

-Ik vind de consultatie voor vaccinatie bij de dokter te duur : 1%
-Ik vind het griepvaccin te duur : 0%

(**) Estimation :

Sur base des données Ifstat de l'IPhEB, le nombre estimé de 65+ remboursés en 2008-2009 est de 1.091.779 sur une population de 1.820.000, ce qui représente un taux de couverture (Tc) de 60%, inférieur à celui de 2004.

Pour les 60+, on est à 1.268.000 remboursés sur une population de 2.362.000 (données Statbel 2008), soit un Tc de 54 %.

Question 8 : La firme pourrait-elle calculer l'impact budgétaire éventuel en cas de pénétration du marché équivalente à 50% ?

Sur base du nombre estimé de 1.268.000 patients de 60+ qui bénéficient d'un remboursement, une pénétration de marché de 50% correspondrait à 634.000 doses.
L'impact budgétaire serait alors de $634.000 \times (\text{€ } 12.47 - \text{€ } 10.58) \times 40\% = \text{€ } 479.304$

Ce calcul reste toutefois théorique, dans la mesure où une pénétration de 50% (que ce soit dès la 1ère année ou même les années suivantes) de la forme ID, qui prendrait ainsi la moitié du marché total des vaccins antigrippe chez les 60+ et ferait à elle seule jeu égal avec tous les vaccins IM réunis ne nous paraît pas réaliste.

Question 9 : Quelles sont les capacités de production de la firme ?

Les capacités de production de la firme dans le sens large sont celles de sanofi pasteur, leader mondial du vaccin, qui a distribué plus de 800 millions de doses de vaccin anti-grippal dans le monde. La firme sera à même de fournir l'ensemble des doses nécessaires et demandées pour le marché belge tant pour le vaccin IM que pour le vaccin ID.