

AVIS DE LA COMMISSION

13 juin 2001

FLUAD, suspension injectable en émulsion,
vaccin grippal inactivé à antigènes de surface avec adjuvant MF 59C.1
seringue préremplie B/1

Laboratoires CHIESI S.A.

- Antigènes de surface de virus grippal cultivé sur œufs, avec l' adjuvant MF59 C.1, :

3 souches A (H3N2), A (H1N1), B de myxovirus influenzae conformes aux recommandations de l'OMS et à la décision de la Communauté Européenne (15 microgrammes d'hémagglutinine pour chaque souche)

Date de l'AMM : 5 février 2001

Motif : inscription Sécurité Sociale et Collectivités

I – CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

Antigènes de surface de virus grippal cultivé sur œufs, avec l' adjuvant MF59 C.1 :

3 souches A (H3N2), A (H1N1), B de myxovirus influenzae conformes aux recommandations de l'OMS et à la décision de la Communauté Européenne (15 microgrammes d'hémagglutinine pour chaque souche)

Originalité :

Il s'agit du premier vaccin grippal contenant un adjuvant « d'immunité », le squalène (extrait du foie de requin).

Propriétés pharmacodynamiques :

La séroprotection est généralement obtenue en 2-3 semaines. La durée de l'immunité post-vaccinale est variable, mais est en général de 6 à 12 mois.

Indication :

Immunisation active contre la grippe chez les personnes âgées (plus de 65 ans), et particulièrement chez les sujets à risque de complications associées (par exemple chez des sujets souffrant de maladies chroniques telles que le diabète, ou de maladies cardio-vasculaires et respiratoires).

NB : Les indications sont plus restrictives que celles des vaccins sans adjuvant actuellement commercialisés.

Posologie :

Une dose unique de 0,5 ml doit être administrée par injection intra-musculaire au niveau du muscle deltoïde.

II - MEDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

J	:	Antiinfectieux généraux à usage systémique
07	:	Vaccins
B	:	Vaccins viraux
B-B	:	Vaccins antigrippaux
02	:	Grippe, antigène purifié

Classement dans la nomenclature ACP

J : Antiinfectieux
C6 : Prévention infections
P1 : Vaccins

Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence, le cas échéant, médicaments à même visée thérapeutique

FLUARIX - IMMUGRIP – INFLUVAC - MUTAGRIP – PREVIGRIP – TETAGRIP - FLUVIRINE – VAXIGRIP

AGRIPPAL : non inscrit sur la liste des médicaments remboursables

III – CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Le dossier clinique comporte 20 études comparatives versus des vaccins sans adjuvant (VAXIGRIP-FLUVIRINE- AGRIPPAL).

Au total 12 044 personnes ont été vaccinées :

- 11 462 âgées de plus de 65 ans
- 466 âgées de 18 à 64 ans
- 116 âgées de 9 à 17 ans

Immunogénicité et tolérance chez les moins de 65 ans :

Le rapport immunogénicité /sécurité n'est pas favorable en raison de la plus grande réactogénicité chez les moins de 65 ans

Immunogénicité et tolérance chez les plus de 65 ans :

Critères de jugement :

- rapport MGT (moyenne géométrique du titre d'anticorps) après/avant vaccination,
- rapport MGT FLUAD /MGT comparateur,
- taux de séroconversion anti-HA x 4 (pourcentage de vaccinés ayant effectué une séroconversion)
- taux de séroprotection anti-HA \$ 40 (pourcentage de vaccinés ayant un taux \$ 40 qui est le taux séroprotecteur)
- taux de séroprotection anti-HA \$ 160

Les résultats ont été analysés

- vis à vis des souches contenues dans le vaccin
- vis à vis des souches hétéro-variantes

avant vaccination (J0) et 4 semaines après vaccination (J28).

Lorsque la vaccination a été renouvelée 2 ou 3 années successives, ces critères ont été évalués chaque année.

Une méta-analyse regroupant des essais comparatifs a été réalisée.

Les groupes suivants :

- sujets âgés (population globale)
- sujets âgés dont le titre d'anticorps Anti HA est faible (# 20),
- sujets âgés présentant des maladies chroniques (en particulier affections respiratoires, cardiovasculaires ou diabète).

ont fait l'objet d'analyse séparée

Immunogénicité : (Résultats de la méta-analyse)

Un au moins, des 3 critères suivants, est exigé pour chaque antigène :

- rapport MGT (moyenne géométrique du titre d'anticorps) après/avant vaccination : >2
- taux de séroconversion anti-HA x 4 : >30%
- taux de séroprotection anti-HA \$ 40 : > 60%

1 - Sujets âgés de plus de 65 ans (analyse globale :13 essais)

Première immunisation - Immunogénicité à J28

Comparaison FLUAD (n = 2102) / Comparateur (n = 1998)

CRITERES	RESULTATS FLUAD / COMPARETEUR		
	B	A/H3N2	A/H1N1
<u>Rapport MGT</u> après / avant	3,4/2,8	4,0/3,1	3,0/2,7
<u>Rapport MGT</u> MGT FLUAD/MGT COMP.	1,29	1,31	1,13
<u>Taux de séroconversion (%)</u> (anti-HA x 4)	48/40 + 8 %	48/43 + 5 %	40/34 + 6 %
<u>Taux de séroprotection (%)</u> (anti-HA \$40)	95/90 + 5 %	96/93 + 3 %	97/96 + 1 %(NS)
<u>Taux de séroprotection (%)</u> (anti-HA \$160)	59/52 + 7 %	75/65 + 10 %	71/68 + 3 %

- L'augmentation des titres d'anticorps vis à vis des 3 souches est plus élevée avec FLUAD qu'avec le

comparateur.

- La moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) est augmentée (suivant la souche) de :
 - 13 à 31% dans les essais de première immunisation
 - 14 à 46 % dans les essais de deuxième immunisation
 - 30 à 59 % dans les essais de troisième immunisation
- Le pourcentage de patients présentant un taux de séroprotection anti-HA \$ 40) est supérieur à celui du comparateur pour les souches A/H3N2 et B.
- Le pourcentage de patients présentant un taux de séroprotection anti-HA \$ 160 (taux suffisant pour être protecteur = 40) est supérieur à celui du comparateur pour les 3 souches.

2 –Sujets âgés de plus de 65 ans avec anticorps anti-HA £20

Première immunisation – Immunogénicité à J 28

La majorité de la population des essais (60 à 80 %) a un titre d'anticorps \$40.

Selon la souche, 17 à 28 % de la population a un titre £20. Cette population représente un risque élevé de contamination par le virus grippal.

CRITERES	RESULTATS FLUAD / COMPAREUR		
	B	A/H3N2	A/H1N1
<u>SOUCHES</u>			
<u>N Patients</u>	573/427	377/340	368/257
<u>Rapport MGT</u> après / avant	7,7/5,8	11,0/7,3	11,0/9,6 NS
<u>Rapport MGT</u> MGT FLUAD/MGT COMP.	1,35	1,57	1,12(NS)
<u>Taux de séroconversion (%)</u> <u>(anti-HA x 4)</u>	77/64 + 13 %	87/74 13 %	78/72 + 6 %(NS)
<u>Taux de séroprotection (%)</u> (anti-HA \$40)	84/71 + 13 %(NS)	85/74 + 11 %	85/81 + 4 %(NS)
<u>Taux de séroprotection (%)</u> (anti-HA \$160)	31/23 + 8 %(NS)	48/34 + 14 %	45/40 + 5 %(NS)

Le pourcentage de personnes vaccinées ayant multiplié par 4 le titre d'anticorps est supérieur de 13 % à celui du comparateur en ce qui concerne les souches B et A/H3N2.

3 - Sujets âgés de plus de 65 ans avec maladies chroniques associées

Première immunisation – Immunogénicité à J 28 –

CRITERES	RESULTATS FLUAD/ COMPAREUR		
	B	A/H3N2	A/H1N1
<u>SOUCHES</u>			
<u>N Patients</u>	1237/907	1093/757	1237/907
<u>Rapport MGT</u> après / avant	3,9/3,0	5,0/3,6	3,4/2,9
<u>Rapport MGT</u> MGT FLUAD/MGT COMP.	1,37	1,43	1,17
<u>Taux de séroprotection (%)</u> (anti-HA \$40)	95/88 + 7 %(NS)	96/91 + 5 %(NS)	98/97 + 1 %(NS)
<u>Taux de séroprotection (%)</u> (anti-HA \$160)	58/51 + 7 %(NS)	74/60 + 14 %(NS)	71/68 + 3 %(NS)

La moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) est augmentée par rapport au comparateur de :

- 43 % sur la souche A/H3N2
- 37% sur la souche B
- 17% sur la souche A/H1N1

4 - Sujets âgés de plus de 65 ans et souches hétérovariantes

Les résultats obtenus sur les souches hétérovariantes semblent induire une réponse immunogène plus étendue que celle des vaccins actuels.

Tolérance

Les réactions locales sont plus fréquentes dans le groupe vaccin avec adjuvant (de 10% à 15 %, soit 2 à 3 fois plus élevé qu'avec le comparateur). Les réactions sont plus importantes (inflammation au point d'injection) mais non durables.

La fréquence des réactions générales (1% à 5%) est du même ordre dans les groupes vaccin avec adjuvant et vaccin sans adjuvant.

Ce vaccin contenant comme conservateur du thiomersal peut entraîner des réactions d'hypersensibilité (le thiomersal doit être supprimé à terme)

Conclusion

Bien que des études d'efficacité comparatives n'aient pas été menées, la réponse en anticorps est plus élevée après administration du vaccin FLUAD que celle observée après administration des vaccins sans adjuvant, en particulier vis à vis des antigènes grippaux A/H3N2 et B.

Cette augmentation de la réponse immunitaire a été notamment rapportée chez les sujets âgés ayant des titres pré-vaccinaux faibles et/ou chez les sujets âgés atteints de maladies chroniques (diabète, maladies cardio-vasculaires et respiratoires) qui présentent un risque plus élevé de complications grippales. Un profil d'immunogénicité similaire a été observé après une deuxième puis une troisième vaccination pratiquée avec le vaccin FLUAD.

Service médical rendu

La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves peuvent survenir chez les personnes âgées et/ou fragiles.

Il s'agit d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il s'agit d'un traitement de première intention.

Les vaccins occupent une place importante dans la stratégie de prévention de la grippe et de ses complications, particulièrement chez les personnes âgées (plus de 65 ans) présentant des facteurs de risque* de complications.

Le service médical rendu par ce vaccin est important

(* définis dans la stratégie thérapeutique)

Amélioration du service médical rendu

- Chez les personnes âgées de plus de 65 ans présentant des facteurs de risque* de complications FLUAD apporte une amélioration du service médical rendu importante (de niveau II) en terme d'immunogénicité par rapport aux vaccins grippaux sans adjuvant.
- Chez les autres personnes âgées de plus de 65 ans, FLUAD n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux vaccins grippaux sans adjuvant .

(* définis dans la stratégie thérapeutique)

Stratégie thérapeutique recommandée

Chez le sujet âgé, la réponse immunitaire est 1,5 à 2 fois moindre que chez l'adulte jeune.

La Commission rappelle que les instances sanitaires de la plupart des pays recommandent une vaccination de masse à partir de 65 ans. Ces sujets représentent environ 13 % de la population. Plus

de 50 % des hospitalisations concernent des sujets âgés. Près de 80 % des décès liés à la grippe surviennent chez ces sujets. Des études médico-économiques menées chez des sujets de plus de 65 ans, établissent que cette vaccination est génératrice d'économies.

Intérêt particulier du vaccin avec adjuvant chez les patients de plus de 65 ans atteints des affections de longue durée suivantes :

Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime, accident vasculaire cérébral invalidant, néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif, forme grave d'une affection neuromusculaire (dont myopathie), cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave, insuffisance respiratoire chronique grave, déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficiência humaine (les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement à ces personnes), drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie).

Population cible :

Dans la population des personnes âgées de 65 ans et plus, lesquelles représentent 9,4 millions de personnes (source INED 2000); 900 000 à 1 000 000 de patients seraient atteints de l'une des 8 affections de longue durée précitées.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services pour les patients âgés de plus de 65 ans atteints de l'une des affections de longue durée suivantes :

- Diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime,
- accident vasculaire cérébral invalidant,
- néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique pur primitif,
- forme grave d'une affection neuromusculaire (dont myopathie),
- cardiopathie congénitale mal tolérée, insuffisance cardiaque grave et valvulopathie grave,
- insuffisance respiratoire chronique grave,
- déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé,
- infection par le virus de l'immuno-déficiência humaine (s'agissant des personnes contaminées par le VIH), les dernières études ont révélé que la vaccination pouvait entraîner un accroissement transitoire de la charge virale et qu'il n'y avait pas lieu de la recommander systématiquement à ces personnes),
- drépanocytose homozygote (anémie hémolytique congénitale par hémoglobinopathie).

Conditionnement : le conditionnement est adapté aux conditions de prescription.

Taux de remboursement : 65 %