



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

21 septembre 2011

INTANZA 15 microgrammes/souche, suspension injectable
B/1 seringue pré-remplie de 0,1 ml (CIP : 395 222-1)
Laboratoire SANOFI PASTEUR MSD

Virus grippal, fragmenté, inactivé

Code ATC : J07BB02

Médicament soumis à prescription médicale

Date de l'AMM initiale : 24 février 2009 (procédure centralisée) – rectificatif : 9 juin 2011

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique (calendrier vaccinal 2011 et avis du 29 octobre 2010 relatif à la vaccination contre la grippe par voie intradermique INTANZA 15 µg).

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Par dose de 0,1 ml :

Virus grippal (inactivé, fragmenté) des souches suivantes* :

A/California/7/2009 (H1N1) : souche dérivée utilisée NYMC X-179A 15 microgrammes HA**

A/Perth/16/2009 (H3N2) : souche analogue utilisée NYMC X-187 dérivée de A/Victoria/210/2009
15 microgrammes HA**

B/Brisbane/60/2008 15 microgrammes HA**

* cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains

** hémagglutinine

Ce vaccin est conforme aux recommandations de l'OMS (Hémisphère Nord) et à la décision de l'Union Européenne pour la saison 2011/2012

1.2. Originalité

Il s'agit du premier vaccin grippal administré à l'aide d'un dispositif médical (système de micro-injection composé d'une seringue pré-remplie munie d'une micro-aiguille de 1,5 mm) permettant une administration par voie intradermique.

1.3. Indication

« Prévention de la grippe chez les individus de 60 ans et plus, en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées.

L'utilisation d'INTANZA doit être fondée sur les recommandations officielles. »

1.4. Posologie

« Individus de 60 ans et plus : 0,1 ml.

La vaccination doit se faire par voie intradermique.

Le site d'administration recommandé est la région du deltoïde. »

2 MÉDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2011)

J	: Anti-infectieux généraux à usage systémique
J07	: Vaccins
J07B	: Vaccins viraux
J07BB	: Vaccins antigrippaux
J07BB02	: Grippe, virus inactivé, fragmenté ou antigène de surface

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Aucun vaccin grippal n'a une indication strictement comparable.

2.2.2. Médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique non strictement comparables

Il s'agit des autres vaccins grippaux trivalents A(H1N1), A(H3N2) et B indiqués dans la « prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées ». Aucun de ces vaccins n'est administré par voie intradermique.

AGRIPPAL, suspension injectable en seringue préremplie
FLUARIX, suspension injectable en seringue préremplie
GRIPGUARD, suspension injectable en seringue préremplie
IMMUGRIP, suspension injectable en seringue préremplie
INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie
MUTAGRIP, suspension injectable en seringue préremplie
PREVIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie
VAXIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie

Tous ces vaccins sont indiqués dans une population plus large (adulte et enfant de plus de 6 mois) que celle d'INTANZA 15 µg sauf GRIPGUARD indiqué uniquement chez les sujets de 65 ans et plus.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

TETAGRIP, suspension injectable en seringue préremplie : indiqué chez l'adulte pour la prévention conjointe du tétanos et de la grippe.

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le dossier déposé par la firme comprend notamment les résultats de 3 études comparatives ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance d'INTANZA 15 µg, vaccin sans adjuvant administré par voie intradermique (ID), chez des personnes âgées de 60 ans et plus :

- une étude de phase II (GID 16) et une étude de phase III (GID 17) comparant l'immunogénicité d'INTANZA 15 µg à celle d'un vaccin sans adjuvant administré par voie intramusculaire (VAXIGRIP) ayant donné suite à une analyse post-hoc réalisée dans un sous-groupe de 721 personnes âgées de plus de 75 ans.
- une étude de phase III (FID01C) comparant l'immunogénicité d'INTANZA à celle d'un vaccin avec adjuvant administré par voie intramusculaire (GRIPGUARD).

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des sujets âgés de plus de 75 ans ou ayant des facteurs de risque de complications liés à la grippe.

- une étude exploratoire et descriptive chez des patients transplantés rénaux non répondeurs à une vaccination par voie intramusculaire âgés de 18 à 60 ans. Cette étude réalisée dans une population âgée de 18 à 60 ans ne correspondant pas à celle de l'indication de l'AMM ne sera pas développée dans le présent avis.

Données complémentaires :

- Estimation de l'impact d'INTANZA 15 µg sur l'incidence de la grippe en période épidémique comparativement aux autres vaccins grippaux.
 - une modélisation de l'efficacité clinique vaccinale (établissement d'une courbe de corrélation entre l'immunogénicité et le degré de protection contre l'infection) et une comparaison de l'efficacité vaccinale des 2 vaccins grippaux administrés par voie intradermique et intramusculaire
 - une modélisation de l'impact de santé publique d'une vaccination avec INTANZA par voie intradermique par rapport à une vaccination anti-grippale par voie intramusculaire en termes de cas de grippe, d'hospitalisations et de décès évités.
- Accès au vaccin, adhésion et satisfaction des personnes vaccinées et des prescripteurs vis à vis de la technique d'injection intradermique
 - une étude descriptive évaluant l'acceptabilité du vaccin intradermique versus le vaccin intramusculaire par les personnes vaccinées
 - une estimation de la fréquence de consultation des personnes de 60 ans et plus à partir d'une enquête auprès de patients de 50 à 80 ans et des données MG France issu de l'échantillon permanent des assurés sociaux de la CNAMTS .
 - des données évaluant les caractéristiques de la performance du dispositif d'injection intradermique¹
 - une enquête de terrain en Australie évaluant la satisfaction et la perception du vaccin INTANZA chez les professionnels de santé. Cette enquête, dont la méthodologie n'a pas été développée et s'apparentant à une enquête d'opinion, ne peut être retenue par la Commission.

¹ Laurent PE, Bonnet S, Alchas P et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. Vaccine 2007;25(52):8833-42

3.1. Immunogénicité

3.1.1. Etude GID 16²

Objectif principal : Démontrer en termes d'immunogénicité la non-infériorité du vaccin par voie ID sans adjuvant (15 µg ou 21 µg) par rapport au vaccin 15 µg sans adjuvant par voie intramusculaire (IM) (VAXIGRIP) chez des sujets âgés de 60 à 85 ans. En cas de non-infériorité établie, démontrer la supériorité du vaccin ID (15 µg ou 21 µg) par rapport au vaccin 15 µg IM.

Méthodologie : Etude de phase II, randomisée, ouverte, ayant comparé l'immunogénicité du vaccin par voie ID à celle du vaccin administré par voie IM sans adjuvant (VAXIGRIP 15 µg) à J21 post vaccination. Seuls seront mentionnés les résultats concernant le dosage du vaccin ID à 15 µg.

Critère principal de jugement : moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) pour chacune des 3 souches à J21 post-vaccination (déterminée par la technique d'inhibition de l'hémagglutination).

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} du rapport des MGT (MGT_{ID}/MGT_{IM}) était supérieure à 1/1,5 ($\approx 0,6667$) pour chaque souche à J21 (population per-protocole).

En cas de non-infériorité, la supériorité du vaccin ID par rapport au vaccin IM était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} du rapport (MGT_{ID}/ MGT_{IM}) était supérieure à 1 pour au moins 2 des 3 souches vaccinales (population FASI³).

Principaux critères secondaires :

L'immunogénicité pour chaque souche a également été évaluée à J21 en fonction des trois critères d'immunogénicité prédéfinis par l'EMA⁴ pour l'évaluation des vaccins grippaux :

- rapport des MGT post-vaccination/pré-vaccination (atteint si > 2)
- taux de séroprotection⁵ (atteint si > 60 %)
- taux de séroconversion⁶ ou d'augmentation significative des taux⁷ (atteint si > 30 %)

Chacune des souches doit répondre au moins à un de ces trois critères d'immunogénicité.

Résultats : Au total 1107 sujets âgés de 60 ans à 85 ans ont été inclus dans cette étude et randomisés dans l'un des 3 groupes :

- groupe vaccin ID 15 µg (n = 370)
- groupe vaccin IM 15 µg (n = 368)
- groupe vaccin ID 21 µg (n = 369), dont l'analyse ne sera pas détaillée dans ce dossier.

Parmi ces sujets, 1076 ont été retenus dans la population per-protocole et 1100 dans la population FASI. Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau 1.

² Holland D, Booy R, De Looze F et al. Intradermal Influenza Vaccine Administered Using a New Microinjection System Produces Superior Immunogenicity in Elderly Adults: A Randomized Controlled Trial. J Infect Dis 2008;198(5):650-8

³ Population « Full analysis set for immunogenicity »: inclus tous les sujets randomisés ayant été vaccinés pour lesquels un prélèvement sanguin post-vaccination a été effectué.

⁴ Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 12 mars 1997

⁵ Proportion de sujets présentant un titre d'anticorps mesuré par inhibition de l'hémagglutination (IH) ≥ 40 (1/dil)

⁶ Proportion de sujets présentant un titre d'anticorps mesuré par IH négatif avant vaccination et ≥ 40 après la vaccination

⁷ Proportion de sujets présentant un titre d'anticorps mesuré par IH, positif avant la vaccination et multiplié par un facteur d'au moins 4 après la vaccination

Tableau 1 - Caractéristiques des sujets (population PP)

	Vaccin 15 µg ID n = 359	Vaccin 15 µg IM n = 358
Age (ans)		
Moyenne ± écart-type	70,9 ± 6,5	71 ± 6,6
Médiane	69,9	70,8
Genre % (n)		
Homme	43,2 % (155)	47,5 % (170)
Femme	56,8 % (204)	62,5 % (188)
Sujets à risque de complications liées à la grippe* % (n)	38,7 % (143)	40,8 % (150)

* Sujets avec au moins un antécédent ou une pathologie considérés comme représentant un facteur de risque pour les complications liées à la grippe

Les résultats d'immunogénicité sur le critère de jugement principal sont présentés dans le tableau 2.

Tableau 2 - Etude GID 16 : résultats d'immunogénicité à J21

Critère de jugement principal	ID 15 µg			IM 15 µg		
	Souche A(H1N1)	Souche A(H3N2)	Souche B	Souche A(H1N1)	Souche A(H3N2)	Souche B
Population PP						
n	358	358	359	357	358	358
MGT (IC _{95%})	86,6 (76,5; 98,1)	402 (355; 455)	101 (90,8; 113)	57,1 (51,2; 63,7)	236 (206; 271)	67,9 (60,7; 76,0)
MGT _{ID} /MGT _{IM} (IC _{95%})	1,52 (1,29; 1,79)	1,70 (1,42; 2,05)	1,48 (1,28; 1,74)			
Population FASI						
n	365	365	366	363	364	364
MGT _{ID} /MGT _{IM} (IC _{95%})	1,52 (1,29; 1,79)	1,70 (1,42; 2,04)	1,48 (1,26; 1,73)			
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001			

La non-infériorité du vaccin 15 µg ID par rapport au vaccin 15 µg IM en termes de MGT à J21 post-vaccination a été établie (la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport MGT_{ID}/MGT_{IM} a été supérieure à 1/1,5 pour chacune des souches).

La supériorité du vaccin 15 µg ID par rapport au vaccin 15 µg IM en termes de MGT à J21 post-vaccination a été établie (la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport MGT_{ID}/MGT_{IM} a été supérieure à 1 pour chacune des souches).

S'agissant des critères secondaires, les 3 critères d'évaluation prédéfinis par l'EMA (rapport des MGT post-vaccination/pré-vaccination, taux de séroprotection et taux de séroconversion ou d'augmentation significative des taux) ont été atteints dans le groupe INTANZA ID 15 µg pour chacune des 3 souches.

3.1.2. Etude GID 17⁸

Objectif principal : Démontrer en termes de séroprotection la supériorité du vaccin 15 µg ID sur le vaccin 15 µg IM.

Méthodologie : Etude de phase III, randomisée, ouverte, ayant comparé l'immunogénicité du vaccin 15 µg ID (INTANZA) à celle du vaccin IM sans adjuvant (VAXIGRIP15 µg) à J21 post-vaccination chez des sujets âgés de plus de 60 ans.

Les sujets ont été vaccinés une fois par an au cours de 3 saisons hivernales successives. Les trois randomisations ont conduit aux schémas d'administration suivants :

	Vaccin administré			
Année 1 (1 ^{ère} randomisation)	ID (n = 2580)	IM (n = 1075)		
Année 2 (2 ^{ème} randomisation)	ID (n = 2580)	ID (n = 537)	IM (n = 538)	
Année 3 (3 ^{ème} randomisation)	ID (n = 2580)	ID (n = 537)	ID (n = 75)	IM (n = 75)

Critère principal de jugement : Moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) pour chacune des 3 souches à J21 après la 1^{ère} vaccination, déterminée par la technique d'inhibition de l'hémagglutination (IH).

La non-infériorité était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} du rapport des moyennes géométriques des titres MGT_{ID}/MGT_{IM} était supérieure à 1/1,5 pour chaque souche (analyse en per-protocole).

En cas de non-infériorité, la supériorité du vaccin ID était évaluée en termes de séroprotection (SRP) à J21 de la 1^{ère} vaccination. La supériorité était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence des taux de séroprotection (SRP_{ID}-SRP_{IM}) à J21 était supérieure à 0 pour au moins 2 des 3 souches vaccinales (analyse en FASI).

Principaux critères secondaires :

- critères d'immunogénicité prédéfinis par l'EMA à J21 de la 1^{ère} vaccination
- persistance des anticorps à 3, 6 et 12 mois de la 1^{ère} injection.
- critères d'immunogénicité à J21 de la 2^{ème} et de la 3^{ème} vaccination annuelle

Résultats : Au total 3707 sujets âgés de plus de 60 ans ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes pour la 1^{ère} vaccination: groupe ID 15µg, n=2618 et groupe IM 15µg, n=1089. Parmi ces sujets, 3626 ont été retenus dans la population per-protocole et 3685 dans la population FASI. Les caractéristiques des sujets sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3 - Caractéristiques des sujets (population FASI)

	Vaccin 15 µg ID n = 2604	Vaccin 15 µg IM n = 1081
Age (ans)		
Moyenne ± écart-type	70.7 ± 6.8	70.9 ± 6.7
≥ 70 (n, %)	1349 (51,8)	551 (51,0)
Genre % (n)		
Homme	45.5 % (1186)	45,8 % (495)
Femme	54.5 % (1418)	54.2 % (586)
Sujets à risque de complications liées à la grippe* % (n)	65.6 % (1708)	63.6 % (687)

* Sujets avec au moins un antécédent d'une pathologie considérée comme représentant un facteur de risque pour les complications liées à la grippe

⁸ Arnou R, Icardi G, De Decker M et al. Intradermal influenza vaccine for older adults: A randomized controlled multicenter phase III study. Vaccine 2009 ; 27 : 7304-12

Après la 1^{ère} vaccination, les 3 critères d'évaluation prédéfinis par l'EMA, rapport des MGT post-vaccination/pré-vaccination, taux de séroprotection et taux de séroconversion ou augmentation significative des taux, ont été atteints dans le groupe INTANZA ID 15 µg pour les 2 souches A(H1N1) et A(H3N2). Pour la souche B, sur les 3 critères prédéfinis par l'EMA, le critère de séroprotection n'a pas été atteint dans les deux groupes.

Les résultats d'immunogénicité sur le critère de jugement principal sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 - Etude GID 17 : résultats d'immunogénicité à J21 (première vaccination)

Critère de jugement principal	ID 15 µg			IM 15 µg		
	Souche A(H1N1)	Souche A(H3N2)	Souche B	Souche A(H1N1)	Souche A(H3N2)	Souche B
Population PP						
n	2549	2549	2546	1064	1065	1065
MGT (IC _{95%})	81,9 (78,1; 85,8)	297 (281; 314)	39,9 (38,3; 41,7)	68,8 (63,8; 74,2)	181 (166; 197)	34,8 (32,5; 37,2)
MGT _{ID} /MGT _{IM} (IC _{95%})	1,190 (1,091 ;1,300)	1,641 (1,483 ;1,816)	1,148 (1,062 ;1,242)			
Population FASI						
n	2595	2595	2592	1077	1078	1078
MGT (IC _{95%})	81,9 (78,2 ; 85,8)	298 (282 ; 315)	39,9 (38,2 ; 41,6)	69,1 (64,1;74,4)	181 (167 ; 197)	34,9 (32,7 ; 37,3)
Taux de séroprotection (%)	77,0	93,3	55,7	71,2	87,8	49,1
SRP* _{ID} -SRP _{IM} (IC _{95%}) de la différence	5,78 (2,88 ; 8,51)	5,49 (3,40 ; 7,76)	6,60 (3,05 ; 10,13)			
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001			

*SRP = séroprotection

La non-infériorité du vaccin 15 µg ID par rapport au vaccin 15 µg IM en termes de MGT à J21 a été établie (la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT a été supérieure à 1/1,5 pour chacune des souches dans la population PP).

La supériorité du vaccin 15 µg ID par rapport au vaccin 15 µg IM en termes de séroprotection à J21 a été établie (la borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence (SRP_{ID}-SRP_{IM}) a été supérieure à 0 pour chacune des souches dans la population FASI).

Les données d'immunogénicité à 3, 6, 12 mois de la 1^{ère} injection et celles à J21 de la 2^{ème} et 3^{ème} vaccination n'ont fait l'objet que d'une analyse descriptive

En termes de persistance des anticorps après la 1^{ère} injection, les taux de séroprotection diminuent progressivement jusqu'à 12 mois (M12) pour les trois souches et quelque soit la voie d'administration. A 3 (M3) et 6 mois (M6), les taux de séroprotection sont restés supérieurs à 60 % (critère EMA) dans les groupes 15 µg ID et 15 µg IM pour les souches A(H1N1) et A(H3N2), sauf pour la souche A(H1N1) à M6 dans le groupe IM. A M12, les pourcentages de séroprotection sont restés supérieurs à 60 % pour la souche A(H3N2) dans les deux groupes, mais pas pour les souches A(H1N1) et B. Pour les souches A/H1N1 et A/H3N2, le pourcentage de séroprotection à M6 et M12 a été supérieur dans le groupe de sujets vaccinés par voie ID à celui du groupe IM. Pour la souche B, le pourcentage de séroprotection à M6 et M12 a été inférieur dans le groupe vacciné par voie ID à celui vacciné par voie IM.

Les résultats à J21 de la 2^{ème} et de la 3^{ème} vaccination par voie ID suggèrent que la réponse immunitaire en termes de séroprotection n'est pas diminuée par la revaccination.

Une analyse post-hoc non prévue au protocole a été réalisée dans un sous-groupe de 721 personnes âgées de plus de 75 ans :

L'analyse a porté sur la population OIAS (Other Immunogenicity Analysis Set), lors de la première année de vaccination. Les données d'immunogénicité à J21 ont été analysées.

Les anticorps pré-vaccination ont été comparables dans les groupes vaccin intramusculaire et vaccin intradermique pour chacune des 3 souches, en ce qui concerne les moyennes géométriques des titres (MGT) et le taux de séroprotection.

Rappel : Critères d'immunogénicité prédéfinis par l'EMA

Pour chaque souche les recommandations sont d'atteindre au moins un des 3 critères :

- rapport des MGT post-vaccination/pré-vaccination (atteint si > 2)
- taux de séroprotection⁹ (atteint si $> 60\%$)
- taux de séroconversion¹⁰ ou d'augmentation significative des titres AC¹¹ (atteint si $> 30\%$)

Résultats : Le rapport des MGT et le taux de séroprotection ont été atteints pour chacune des 3 souches chez les personnes âgées de 75 ans et plus.

Le taux de séroconversion ou d'augmentation significative des titres AC a été atteint pour la souche H3N2 et la souche B.

Cependant ces données d'immunogénicité à J21 issues d'une analyse exploratoire ne permettent pas de conclure à la supériorité de la voie intradermique par rapport à la voie intramusculaire chez les plus de 75 ans. En effet, les différences observées sont en faveur de la voie intradermique pour 2 des 3 souches (H1N1 et H3N2) en termes de rapport des MGT, uniquement pour la souche H3N2 en termes de taux de séroconversion ou d'augmentation significative des titres AC et uniquement pour la souche B en termes de taux de séroprotection.

3.1.3. Etude FID01C¹²

Objectif principal : Démontrer la non-infériorité en termes d'immunogénicité du vaccin 15 µg par voie ID par rapport au vaccin 15 µg par voie IM avec adjuvant (chez des sujets âgés de plus de 65 ans. En cas de non-infériorité, démontrer la supériorité du vaccin 15 µg ID par rapport au vaccin 15 µg avec adjuvant administré par voie intramusculaire.

Méthodologie : Etude de phase III, randomisée, ouverte ayant comparé l'immunogénicité du vaccin 15 µg ID (INTANZA) à celle d'un vaccin IM 15 µg avec adjuvant (GRIPGUARD).

Critère principal de jugement : MGT pour chacune des 3 souches à J21 après la vaccination, déterminée par la technique d'IH.

La non-infériorité était établie si la borne supérieure de l'IC_{95%} du rapport des moyennes géométriques des titres MGT_{IM}/MGT_{ID} était inférieure à 1,5 pour les 3 souches (analyse en population PP).

⁹ Proportion de sujets présentant un titre d'anticorps mesuré par inhibition de l'héماغglutination (IH) ≥ 40 (1/dil)

¹⁰ Proportion de sujets présentant un titre d'anticorps mesuré par IH négatif avant vaccination et ≥ 40 après la vaccination

¹¹ Proportion de sujets présentant un titre d'anticorps mesuré par IH, positif avant la vaccination et multiplié par un facteur d'au moins 4 après la vaccination

¹² Van Damme P, Arnou R, Kafeja F et al. Evaluation of non-inferiority of intradermal versus adjuvanted seasonal influenza vaccine using two serological techniques: a randomised comparative study. BMC Infectious Diseases 2010; 10 :134

En cas de non-infériorité, la supériorité du vaccin ID sur le vaccin IM avec adjuvant était établie si la borne supérieure de l'IC_{95%} du rapport MGT_{IM}/MGT_{ID} était inférieure à 1 pour au moins 2 des 3 souches vaccinales (analyse population FASI).

Principal critère secondaire : MGT pour chacune des 3 souches à J21, déterminée par la technique SRH (Single Radial Haemolysis). Les hypothèses de non-infériorité et de supériorité étaient les mêmes que pour le critère principal.

Résultats : Au total, 795 sujets ont été inclus dans l'étude, 398 dans le groupe vaccin 15µg ID et 397 dans le groupe 15µg IM. Parmi ces sujets, 775 ont été retenus dans la population per-protocole. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 - Caractéristiques des sujets (population per-protocole)

	Vaccin 15 µg ID n = 390	Vaccin 15 µg IM avec adjuvant n = 385
Age (ans)		
Moyenne ± écart-type	73,9 ± 6,3	74,7 ± 6,6
Médiane	72,6	74,0
≥ 75 ans (n, %)	148 (37,9)	171 (44,4)
Genre % (n)		
Hommes	48,2 % (188)	44,7 % (172)
Femmes	51,8 % (202)	55,3 % (213)
Sujets à risque de complications liées à la grippe* % (n)	54,3 % (216)	51,1 % (203)

* Sujets avec au moins un antécédent d'une pathologie considérée comme représentant un facteur de risque pour les complications liées à la grippe

Les résultats d'immunogénicité sur le critère de jugement principal sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 – Etude FID01C : résultats d'immunogénicité à J21 évaluée par la méthode IH (analyse PP)

Critère principal de jugement *:	Vaccin ID 15 µg n = 398			Vaccin IM 15 µg n = 397		
	Souche A(H1N1)	Souche A(H3N2)	Souche B	Souche A(H1N1)	Souche A(H3N2)	Souche B
MGT (IC _{95%})	108,3 (95,4 ; 123)	259,9 (233,5 ; 289,3)	36,9 (33,6 ; 40,5)	122,1 (109,1; 136,7)	341,4 (306,7; 380,1)	39,9 (33,6; 43,8)
MGT _{IM} /MGT _{ID} * (IC _{95%})	1,13 (0,95; 1,34)	1,31 (1,13; 1,53)	1,08 (0,95; 1,23)			

La non-infériorité du vaccin INTANZA par rapport au vaccin par voie intramusculaire avec adjuvant a été démontrée pour 2 des 3 souches (A(H1N1) et B) en termes d'immunogénicité avec la méthode d'inhibition de l'hémagglutination (la borne supérieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT a été inférieure à 1,5 pour ces 2 souches).

La non-infériorité du vaccin 15 µg ID n'ayant pas été démontrée pour les 3 souches, sa supériorité par rapport au vaccin IM avec adjuvant n'a pas été évaluée.

Par la méthode SRH, la non-infériorité du vaccin 15 µg ID par rapport au vaccin 15 µg IM avec adjuvant a été établie en termes de MGT à J21 pour les 3 souches vaccinales (population PP). La borne supérieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT a été

inférieure à 1,5 pour les 3 souches (1,34 pour la souche A/H1N1, 1,34 pour la souche A/H3N2 et 1,17 pour la souche B).

3.1.4. Autres données

➤ Impact d'INTANZA sur l'incidence de la grippe en période épidémique :

- une modélisation de l'efficacité clinique vaccinale (établissement d'une courbe de corrélation entre l'immunogénicité et le degré de protection contre l'infection) et comparaison de l'efficacité vaccinale des 2 vaccins grippaux administrés par voie intradermique et intramusculaire

Les auteurs ont procédé en 2 étapes :

1- Modélisation de l'efficacité vaccinale afin d'établir la courbe de probabilité de protection vaccinale en fonction des taux d'anticorps :

En l'absence d'étude évaluant l'efficacité clinique vaccinale d'INTANZA 15 µg en termes de réduction des cas de grippe, un modèle mathématique a été développé dans une première étape afin d'établir la relation entre les titres d'anticorps mesurée par la méthode d'inhibition d'hémagglutination (HI) et la protection contre l'infection¹³.

Les auteurs ont utilisé une approche bayésienne basée sur un modèle de Markov Chain Monte Carlo

Le modèle a été réalisé à partir des études disponibles dans la littérature de 1945 à 2006 renseignant à la fois des données d'immunogénicité et la survenue éventuelle de cas de grippe. Sur les 36 publications identifiées, quinze ont été retenues pour l'élaboration de la courbe de corrélation entre les taux d'anticorps HI et le degré de protection vaccinale : 6 études comparatives, 5 essais cliniques (avec confirmation biologique du diagnostic par sérologie ou isolement viral) et 4 études de cohorte. A noter que parmi ces études, une seule a inclus des patients de plus de 60 ans. Ces quinze études correspondaient à 5889 observations et 1304 cas de grippe.

L'utilisation de cette courbe pourrait permettre de prédire l'efficacité des vaccins grippaux en fonction des données d'immunogénicité et de comparer différents vaccins.

2- Comparaison de la protection vaccinale de deux vaccins grippaux administrés soit par voie intradermique, soit par voie intramusculaire.

Dans une deuxième étape, une comparaison de l'efficacité clinique vaccinale, prédite à partir du modèle mathématique développé, des deux vaccins administrés par voie intradermique et par voie intramusculaire a été réalisée d'après les résultats poolés d'immunogénicité issues de deux études cliniques GID 16 et GID 17 ayant comparé les deux voies d'administration sur 3 années consécutives¹⁴.

La protection vaccinale prédite à partir du modèle était de 63,3% pour la voie intradermique et de 54,4% pour la voie intramusculaire, soit une augmentation de l'efficacité vaccinale absolue de 9,0% [7,3-10,6] et relative de 16,5% [12,7 – 20,1] (différence d'efficacité vaccinale entre les 2 voies d'administration/ efficacité vaccinale voie IM).

¹³ Coudeville L, Bailleux F, Riche B et al. Relationship between haemagglutination-inhibiting antibody titres and clinical protection against influenza : development and application of a Bayesian random-effects model. BMC Med Res Methodol 2010 ; 10(18) : 3-11

¹⁴ Coudeville L, André P, Bailleux F et al. A new approach to estimate vaccine efficacy based on immunogenicity data applied to influenza vaccines administered by the intradermal or intramuscular routes. Human Vaccine 2010; 6(10): 841-848

Ce modèle constitue une approche intéressante toutefois, sa fiabilité est discutable compte tenu des limites inhérentes à la qualité des données utilisées. Le modèle repose en effet sur des données agrégées et il aurait été intéressant de disposer des données individuelles pour juger de l'influence de la variabilité interindividuelle sur les résultats. Les informations sur les facteurs de confusions potentiels sont limitées (titres d'anticorps pré-vaccinaux, antécédents de vaccination grippale, prévalence des co-morbidités).

Par ailleurs, les données utilisées ont été publiées sur plusieurs années, les études considérées ont été réalisées selon des méthodologies différentes et concernent des populations hétérogènes incluant peu de patients de plus de 65 ans.

- une modélisation estimant l'impact de santé publique d'une vaccination avec INTANZA voie intradermique par rapport à une vaccination voie intramusculaire

Une évaluation de l'impact en santé publique de la substitution complète d'une vaccination par INTANZA aux autres vaccins antigrippaux a été réalisée afin d'estimer le nombre de cas de grippe, d'hospitalisations et de décès évités en France.

Un modèle de décision analytique, initialement développé pour comparer deux stratégies vaccinales¹⁵ chez les sujets de plus de 50 ans, a été utilisé et adapté à la situation française.

Les paramètres retenus étaient issus pour les paramètres démographiques des données établies par l'INSEE, pour les paramètres épidémiologiques des données établies par le réseau des groupes Régionaux d'Observation de la grippe (taux d'attaque de la grippe chez les plus de 65 ans), par le Programme de médicalisation des systèmes d'information (hospitalisations attribuables à la grippe) et par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (mortalité attribuable à la grippe) et pour les paramètres de vaccination des données établies par l'institut de veille sanitaire et l'assurance maladie (couverture vaccinale observée en 2009/2010). Les données d'efficacité vaccinale ont été estimées à partir d'études observationnelles chez les personnes âgées vivant à domicile ou en institution.

L'impact en santé publique d'une vaccination par INTANZA 15 µg en France a été étudié au sein des deux groupes de personnes concernées par les recommandations de vaccination grippale: les personnes de 65 ans et plus et les patients âgés de 60 à 64 ans avec ALD.

Résultats :

Chez les patients de 65 ans et plus, le modèle prédit une diminution de 35 156 à 39 215 épisodes de grippe par an, de 506 à 565 hospitalisations et de 501 à 559 décès par an

Chez les patients de 60 à 64 ans avec une affection de longue durée, le modèle prédit une diminution de 1382 à 1829 épisodes de grippe par an, de 20 à 26 hospitalisations et de 20 à 26 décès par an.

En raison de l'hypothèse forte et peu réaliste retenue de la substitution totale du vaccin INTANZA aux autres vaccins antigrippaux, Les résultats de la modélisation de l'impact de santé publique à 5 ans de l'utilisation d'INTANZA en France ne peut être prise en compte. Par ailleurs, les estimations des paramètres du modèle retenus sont peu justifiées et les résultats des analyses de sensibilité non fournis.

15 Aballéa S, Chancellor J, Martin M, Wutzler P, Carrat F, Gasparini R, Toniolo-Neto J, Drummond M, Weinstein M. The cost-effectiveness of Influenza vaccination for people aged to 50 to 64 years : an international Model. Value Health. 2007 Mar-Apr;10(2):98-116.

➤ Accès au vaccin, adhésion et satisfaction des personnes vaccinées et des prescripteurs vis à vis de la réalisation pratique de la technique d'injection intradermique

- une étude descriptive évaluant l'acceptabilité du vaccin intradermique versus le vaccin intramusculaire par les personnes vaccinées

Une étude descriptive a été publiée¹⁶, évaluant l'acceptabilité du vaccin grippal par voie intradermique et intramusculaire. Cette étude a été menée auprès de 5305 adultes dont 3407 de plus de 60 ans, sous forme d'une auto-évaluation (questionnaire VAPI¹⁷). Les réactions locales liées au vaccin étaient « totalement acceptables » ou « très acceptables » pour plus de 96 % des sujets vaccinés dans les deux groupes. Le pourcentage de sujets souhaitant se faire vacciner l'année suivante par le même mode d'injection était identique par voie IM ou ID (89 %).

- Une enquête quantitative SYNOVATE (janvier 2007) a analysé la fréquence de consultation des patients auprès des médecins: à partir de 65 ans, 87% des patients consultent leur médecin au moins une fois tous les 2 à 3 mois
- les données MG France issues de l'échantillon permanent des assurés sociaux de la CNAM-TS indiquent qu'en 2003 parmi les retraités actifs 9 sur 10 consultent un généraliste à la fréquence d'une consultation tous les 2 mois. A partir de 75 ans plus de 9 seniors sur 10 consultent leur généraliste 11 fois par an.

La prescription médicale obligatoire du vaccin INTANZA ne semble donc pas constituer un frein à l'accès du vaccin.

- des données évaluant les caractéristiques de la performance du dispositif d'injection intradermique¹⁸

A partir de deux études cliniques menées chez 645 adultes âgés de 18 à 80 ans, la performance du système d'injection intradermique avec micro-aiguille a été évaluée.

La première étude a impliqué 168 médecins généralistes répartis sur 6 sites d'investigation français. La seconde a impliqué 15 infirmières exerçant dans un même site d'investigation. Les praticiens étaient répartis en plusieurs groupes qui recevaient différents niveaux de formation quant à l'utilisation du système d'injection intradermique.

Le critère principal était la reproductibilité du volume injecté. Les autres critères étaient l'évaluation de la tolérance et la perception de la faisabilité de l'injection par les soignants.

Le taux de succès de l'injection (volume de liquide résiduel à la surface de la peau de moins de 10 µl) a été élevé (>95%) quelle que soit la formation fournie aux professionnels.

Le meilleur taux de succès a été constaté dans le groupe d'investigateurs n'ayant reçu aucune information complémentaire ou formation au dispositif d'injection.

Les données sur la réalisation de la technique intra-dermique sont rassurantes mais restent à confirmer en pratique médicale courante.

3.2. Tolérance (Extrait du RCP)

« Au cours de 3 essais cliniques randomisés, en ouvert, la tolérance a été évaluée chez 3372 sujets ayant reçu une injection d'INTANZA.

L'évaluation de la tolérance a été réalisée chez tous les sujets pendant les 3 premières semaines suivant la vaccination et les réactions indésirables graves ont été recueillies durant

¹⁶ Reygrobelle C, Viala-Danten M, Meunier J, Werber F, Nguyen VH. Perception and acceptance of intradermal influenza vaccination: patient reported outcomes from phase 3 clinical trial. Hum Vaccin, 2010, Apr 26, 6(4)

¹⁷ Chevat C, Viala-Danten M, Dias-Barbosa C, Nguyen VH. Development and psychometric validation of a self-administered questionnaire assessing the acceptance of influenza vaccination : the vaccinees perception of injection (VAPI) questionnaire. Health and Quality of Life Outcomes, 2009, 7, 1-10

¹⁸ Laurent PE, Bonnet S, Alchas P et al. Evaluation of the clinical performance of a new intradermal vaccine administration technique and associated delivery system. Vaccine 2007;25(52):8833-42

une période de suivi de six mois auprès de 2 974 sujets (population de 2 des 3 études cliniques).

Les réactions les plus fréquentes survenant après l'administration du vaccin étaient des réactions locales au site d'injection »

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants :

Très fréquents (fréquence $\geq 1/10$) :

- réactions locales : rougeur, induration, gonflement, prurit, douleur,
- céphalées,
- myalgies.

Fréquents (fréquence $\geq 1/100$ à $< 1/10$) :

- malaise, frissons, fièvre,
- réactions locales : ecchymoses.

« Les réactions locales apparentes après administration intradermique étaient plus fréquentes qu'après administration intramusculaire d'un vaccin comparateur avec ou sans adjuvant. La plupart des réactions disparaissaient spontanément dans les 1 à 3 jours suivant leur apparition.

Le profil de tolérance systémique d'INTANZA est similaire à celui du vaccin comparateur avec ou sans adjuvant, administré par voie intramusculaire. »

3.3. Conclusion

Les études GID 16 et GID 17, réalisées chez des sujets âgés de plus de 60 ans (âge moyen 71 ans) ont démontré que l'immunogénicité, pour chacune des 3 souches vaccinales, obtenue avec INTANZA 15 µg a été supérieure à celle obtenue avec un vaccin sans adjuvant administré par voie intramusculaire (VAXIGRIP 15 µg).

Dans une troisième étude (étude FID01C) réalisée chez des sujets âgés de plus de 65 ans (âge moyen 74 ans) :

- la non-infériorité du vaccin INTANZA par rapport au vaccin par voie intramusculaire avec adjuvant (GRIPGUARD) n'a été démontrée que pour 2 souches sur 3 en termes d'immunogénicité avec la méthode d'inhibition de l'hémagglutination. Le critère principal de jugement pour cette étude n'a donc pas été atteint.

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez des sujets âgés de plus de 75 ans ou ayant des facteurs de risque de complications liés à la grippe.

Une analyse post-hoc de l'étude GID17 (non prévue au protocole) a été réalisée dans un sous-groupe de 721 personnes âgées de plus de 75 ans et ne permet pas de conclure à la supériorité de la voie intradermique par rapport à la voie intramusculaire chez les plus de 75 ans.

Par ailleurs, aucune étude d'efficacité protectrice n'a été réalisée.

La fréquence des réactions locales a été plus importante avec INTANZA 15 µg qu'avec les vaccins comparateurs administrés par voie intramusculaire avec ou sans adjuvant. Le profil de tolérance systémique d'INTANZA est similaire à celui du vaccin comparateur avec ou sans adjuvant, administré par voie intramusculaire.

La modélisation de l'efficacité clinique vaccinale en fonction des titres d'anticorps constitue une approche intéressante toutefois sa fiabilité est discutable compte tenu des limites inhérentes à la qualité des données utilisées.

Les résultats de la modélisation de l'impact de santé publique à 5 ans de l'utilisation d'INTANZA en France ne peut être prise en compte en raison des hypothèses peu réalistes retenues (substitution totale du vaccin INTANZA aux autres vaccins antigrippaux).

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. 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.

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.

Le rapport efficacité (immunogénicité) / effets indésirables est important.

Intérêt de Santé publique

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidités et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré.

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. L'amélioration du taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière s'inscrit dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 39 : atteinte d'un taux minimum de 75% de couverture vaccinale). Cet objectif n'ayant pas été atteint, ce besoin demeure.

Les données disponibles pour la spécialité INTANZA reposent sur des données d'immunogénicité dans des populations majoritairement âgées de 60 à 85 ans ainsi que sur des données d'acceptabilité des différentes voies d'injection.

Ces données ne permettent pas de présumer d'un impact supplémentaire de ce vaccin en termes de morbi-mortalité ou de taux de couverture vaccinale par rapport aux autres vaccins grippaux qui sont actuellement remboursés.

La transposabilité à la pratique clinique des résultats de ces études n'est pas assurée :

- d'une part, en l'absence d'étude dans les populations à risque de complications liées à la grippe ciblées par les recommandations actuelles, en particulier dans les populations à risque dont la réponse immunitaire est altérée et/ou susceptibles de bénéficier de la voie intradermique (patients immunodéprimés, patients de plus de 85 ans, patients sous anticoagulants,..)
- d'autre part, car elle dépend d'une réalisation correcte de la technique d'injection intradermique.

Par ailleurs, l'impact en termes de santé publique reste dépendant de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans la population recommandée et ce d'autant que l'accès à ce vaccin, nécessitant une prescription médicale, sera moins aisé.

Ainsi, la réponse au besoin de santé publique identifié susceptible d'être apportée par la spécialité INTANZA n'est pas évaluable à ce stade.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, l'intérêt de santé publique pour la spécialité INTANZA n'est pas quantifiable.

_Il existe des alternatives vaccinales remboursables aux assurés sociaux.

Les vaccins antigrippaux occupent une place importante dans la stratégie de prévention de la grippe et de ses complications.

Le service médical rendu par INTANZA 15 µg est important dans les populations âgées de 60 ans et plus et recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Au vu des données disponibles, la Commission de la Transparence considère que le vaccin INTANZA 15 µg, administré par voie intradermique, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de la grippe dans les populations de plus de 60 ans et recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

La Commission note que ce mode d'administration par voie intradermique est potentiellement plus immunogène sans qu'un impact sur les conséquences de la grippe ait été démontré.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1 Selon les recommandations mentionnées dans le calendrier vaccinal 2011¹⁹

Les personnes éligibles à la vaccination par INTANZA contre la grippe saisonnière sont les suivantes :

- Les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Les personnes entre 60 ans et 64 ans atteintes des pathologies suivantes :
 - Affections broncho pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO)
 - Insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique
 - Maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper réactivité bronchique
 - Dysplasie broncho-pulmonaire²⁰
 - Mucoviscidose
 - Cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque
 - Insuffisances cardiaques graves
 - Valvulopathies graves
 - Troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours
 - Maladies des coronaires
 - Antécédents d'accident vasculaire cérébral
 - Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot)
 - Paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique
 - Néphropathies chroniques graves
 - Syndromes néphrotiques
 - Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose
 - Diabète de type 1 et de type 2
 - Déficit immunitaire primitif ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits

¹⁹ Calendrier vaccinal 2011

²⁰ Traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).

immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines. Sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immuno-virologique.

- Entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.
- Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge.
- En milieu professionnel :
 - Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère ;
 - Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de santé

La Commission rappelle que les professionnels de santé (excepté les libéraux) et autres professionnels en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées ».

Pour la saison grippale 2011-2012, le HCSP a recommandé dans son avis du 13 juillet 2011 que soient également vaccinées contre la grippe saisonnière les personnes obèses (indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30).

4.3.2 Place d'INTANZA 15 µg dans la stratégie de prévention de la grippe saisonnière

La Commission de la Transparence considère qu'INTANZA 15 µg peut être utilisé chez les sujets âgés de 60 ans et plus relevant des recommandations du calendrier vaccinal 2011. Elle ne préconise pas son utilisation préférentielle par rapport aux autres vaccins grippaux.

4.4. Population cible (à l'exception des professionnels)

La population cible d'INTANZA 15 µg est représentée par les adultes à partir de 60 ans relevant des recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière figurant au Calendrier vaccinal 2011.

La population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin INTANZA est estimée quantitativement sur la base des éléments suivants :

- 10,9 millions de personnes âgées de 65 ans ou plus²¹ ;
- Environ 955 000 personnes âgées de 60 à 64 ans ayant des facteurs de risque de complications pour la grippe saisonnière (voir détail en annexe 2) ;

La population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière avec le vaccin INTANZA est estimée au total à environ 11,9 millions de personnes (hors populations recommandées dans un cadre professionnel).

²¹ Données Insee au 1er janvier 2011

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'indication et aux posologies de l'AMM et dans les populations recommandées dans le calendrier vaccinal en vigueur.

La Commission de Transparence demande au laboratoire de fournir des données permettant de :

- décrire les caractéristiques de la population recevant le vaccin INTANZA,
- d'évaluer l'adhésion et la satisfaction des prescripteurs vis-à-vis du vaccin et de la réalisation pratique de la technique d'injection intra-dermique ;
- de confirmer l'immunogénicité conférée par le vaccin en pratique réelle sur les groupes ciblés concernés permettant notamment d'estimer son impact sur l'incidence de la grippe (en période épidémique) comparativement aux autres vaccins notamment dans les populations à risque susceptibles d'en bénéficier (immunodéprimés, plus de 85 ans, sujets sous anticoagulants...).

Conditionnement : il est adapté aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65 %

ANNEXE 1

JUSTIFICATIF DE DEMANDE D'ETUDE POST-INSCRIPTION

INTANZA (vaccin grippal utilisé par voie d'injection intra-dermique)

Pour le dossier INTANZA (vaccin grippal utilisé par voie d'injection intra-dermique) indiqué dans la prévention de la grippe chez les individus de 60 ans et plus, en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées, le groupe « Intérêt de Santé Publique et Etudes Post-Inscription », a évalué l'ISP attendu de cette spécialité et a recommandé à la Commission de la Transparence de demander au laboratoire des données complémentaires sur ce vaccin.

Cette demande de données complémentaires est justifiée au regard des principaux éléments suivants :

- La meilleure immunogénicité potentielle conférée par ce vaccin reste à confirmer chez les populations à risque dont la réponse immunitaire est altérée et/ou susceptibles de bénéficier de la voie intradermique (patients immunodéprimés, patients de plus de 85 ans, patients sous anticoagulant,..) ; en effet les données d'immunogénicité concernant la population des patients âgés de plus de 75 ans et issues d'une analyse exploratoire de l'étude GID17 (non prévue au protocole) ne permettent pas de conclure à la supériorité de la voie intradermique par rapport à la voie intramusculaire chez les plus de 75 ans.
- Celle-ci dépendra de la réalisation correcte de la technique d'injection par voie intra-dermique en pratique courante et de l'adhésion des professionnels au dispositif d'injection ;
- La démonstration d'une meilleure protection vis-à-vis de la grippe par rapport au vaccin non adjuvé ne repose que sur ces critères immunologiques et non sur des critères de santé publique (événements morbides évités).

La fiabilité de la modélisation de l'efficacité clinique vaccinale en fonction des titres d'anticorps, bien que constituant une approche intéressante, n'a pas été jugée satisfaisante compte tenu des limites inhérentes à la qualité des données utilisées. Les résultats de la modélisation de l'impact de santé publique à 5 ans de l'utilisation d'INTANZA en France n'a pu être prise en compte en raison des hypothèses peu réalistes retenues (substitution totale du vaccin INTANZA aux autres vaccins antigrippaux).

De telles données permettraient de déterminer si en conditions réelles d'utilisation, INTANZA confère une meilleure protection vis-à-vis de la grippe dans ces populations à risque et s'il peut apporter un bénéfice en termes de morbidité par rapport aux alternatives disponibles.

Aussi, la Commission a donné une suite favorable et a fait sienne les recommandations du groupe de travail.

Estimation quantitative de la population cible des vaccins grippaux (hors milieu professionnel)

Annexe 2

Recommandations du HCSP en matière de vaccination contre la grippe saisonnière (avis du 17/12/10), pour le calendrier vaccinal 2011	Estimation quantitative [†]	n
1. <u>Personnes âgées de 65 ans et plus :</u>	Selon les données de l'INSEE ³³ , le nombre de personnes âgées de 65 ans et plus en France est estimé à 10 896 697 de personnes au 01/01/2011.	10,9 millions
2. <u>Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes atteintes des pathologies suivantes :</u>		
• Affections broncho pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO)	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 14 était de 33 776 soit extrapolé à la population française environ 40 000 personnes.	40 000
• Insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique	Cette population n'est pas quantifiable. Cependant, on peut considérer que cette population est en grande partie représentée par les patients atteints de « formes graves d'affections neurologiques et musculaire » (ALD 9) et les patients atteints de « d'insuffisance respiratoire chronique grave » (ALD 14).	--
• Maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper réactivité bronchique	Les données de l'enquête décennale santé de l'Insee 2003 ²² ont permis d'estimer la prévalence de la bronchite chronique à 3,5 % dans la population âgée de 45 ans et plus soit environ 141 000 personnes âgées de 60 à 64 ans ²³ . La prévalence de l'asthme actuel ²⁴ est estimée à près de 7 % chez l'adulte de 60 ans et plus soit environ 283 000 personnes âgées de 60 à 64 ans. En excluant les patients pris en charge dans le cadre d'une ALD, on estime cette population à environ 384 000 personnes.	384 000
• Dysplasie broncho-pulmonaire (traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques)	Cette population n'est pas quantifiable. Elle ne devrait concerner qu'un faible nombre de personnes au regard des autres populations recommandées.	--

²² Fuhrman et al. Bronchite chronique : prévalence et impact sur la vie quotidienne. Analyse des données de l'enquête santé Insee 2002-2003 (www.invs.sante.fr)

²³ Estimation de la population âgée de 60 à 64 ans : 4 037 451 (www.insee.fr)

²⁴ Crise d'asthme dans les douze derniers mois ou traitement actuel pour asthme

• Mucoviscidose	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 18 « mucoviscidose » était de 41 soit extrapolé à la population française environ 50 personnes.	50
• Cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque • Insuffisances cardiaques graves • Valvulopathies graves • Troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 5 « Insuffisance cardiaque grave, troubles du rythme graves, cardiopathies valvulaires graves ; cardiopathies congénitales graves » était de 51 896 soit extrapolé à la population française environ 62 000 personnes.	62 000
• Maladies des coronaires	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 13 « Maladie coronaire » était de 106 574 soit extrapolé à la population française environ 127 000 personnes.	127 000
• Antécédents d'accident vasculaire cérébral	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 1 « Accident vasculaire cérébral invalidant » était de 26 592 soit extrapolé à la population française environ 32 000 personnes.	32 000
• Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de charcot)	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 9 « 'Forme grave des affections neurologiques et musculaires, épilepsie grave » était de 14 841 soit extrapolé à la population française environ 18 000 personnes.	18 000
• Paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 20 « Paraplégie » était de 2 514 soit extrapolé à la population française environ 3 000 personnes.	3 000
• Néphropathies chroniques graves • Syndromes néphrotiques	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 19 « 'Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique » était de 8 614 soit extrapolé à la population française environ 10 000 personnes.	10 000
• Drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose	Cette population n'est pas quantifiable. Elle ne devrait concerner qu'un faible nombre de personnes au regard des autres populations recommandées.	--
• Diabète de type 1 et de type 2	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre de l'ALD 8 « Diabète de type 1 et diabète de type 2 »	316 000

	était de 265 442 soit extrapolé à la population française environ 316 000 personnes.	
• Déficit immunitaire primitif ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines. Sujets infectés par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, le nombre de personnes âgées de 60 à 64 ans bénéficiant d'une prise en charge au titre d'au moins une des ALD suivantes (ALD 30 : Tumeurs malignes, ALD 7 : Déficit immunitaire primitif grave nécessitant un traitement prolongé, infection par le virus de l'immuno-déficience humaine ; ALD 28 : Suites de transplantation d'organe, ALD 21 : PériArtérite Noueuse, Lupus Erythémateux Aigu Disséminé, Sclérodémie généralisée, ALD 25 : Sclérose en plaques, ALD 22 : Polyarthrite Rhumatoïde, ALD 24 : Rectocolite Hémorragique et maladie de Crohn évolutives, ALD 27 : Spondylarthrite ankylosante grave) a été estimé à 291 963 soit extrapolé à la population française 348 000 personnes. Parmi les personnes atteintes de déficit immunitaire acquis, la proportion recevant un traitement immunosuppresseur n'est pas connue.	348 000
Total des populations atteintes d'une pathologie les rendant éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière	Selon les données du régime général de l'assurance maladie en 2009, 802 212 personnes âgées de 60 à 64 ans ont été identifiées avec au moins une des ALD correspondant une pathologie citée dans les recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière. L'extrapolation de ces données à la population française permet d'estimer cette population à 955 000 personnes. A cette population s'ajoute environ 384 000 personnes atteintes de bronchite chronique.	Env. 955 000
3. <u>Entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho dysplasie et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée :</u>	Cette population n'est pas quantifiable. Elle ne devrait concerner qu'un faible nombre de personnes au regard des autres populations recommandées.	
4. <u>Personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge :</u>	Le nombre moyen de personnes séjournant dans un établissement de soin de suite ou dans un établissement médico-social d'hébergement n'est pas connu.	--
Total des populations éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière		Env. 11,9 millions

* L'estimation du nombre de personnes de moins de 65 ans ayant une ALD pour laquelle le vaccin contre la grippe saisonnière est recommandé est issue des données sur la fréquence des ALD parmi les bénéficiaires du régime général au 31/12/2009 (www.ameli.fr). Les effectifs du régime général ont été extrapolés à la population française en considérant que les bénéficiaires du régime général représentent environ 84 % de l'ensemble des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (donnée non publiée).