

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

### FLUARIX, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml (CIP : 34009 341 297 3 5)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

|                      |                                                                                               |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| DCI                  | virus grippal inactivé fragmenté                                                              |
| Code ATC (2012)      | J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)                                                |
| Motif de l'examen    | <b>Saisine de la Direction Générale de la Santé et de la Direction de la Sécurité Sociale</b> |
| Liste concernée      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)                                                        |
| Indication concernée | « Prévention de la grippe »                                                                   |

## 01 CONTEXTE

---

► Suite à l'actualisation par le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) en février 2012<sup>1</sup> des recommandations sur la vaccination grippale saisonnière dans certaines populations, le Directeur général de la santé et le Directeur de la sécurité sociale ont saisi la Commission afin qu'elle examine la possibilité de modifier les conditions d'inscription des vaccins grippaux figurant actuellement à l'arrêté du 10 juin 2011<sup>2</sup>.

► Au vu des nouvelles données disponibles, notamment au décours de la pandémie de 2009 et de la saison grippale 2010-2011, **le HCSP recommande à titre pérenne dans son avis du 16 février 2012 que la population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière soit étendue aux populations suivantes :**

- **Les femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse ;**
- **Les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.**

Cet avis du Haut Conseil s'accompagne d'un rapport détaillant l'argumentaire sur lequel s'appuient ces recommandations<sup>3</sup>.

Pour rappel, dans son avis<sup>4</sup> du 29 décembre 2010, le HCSP avait déjà recommandé pour la saison grippale 2010-2011 que les femmes enceintes sans facteur de risque associé et les personnes obèses<sup>5</sup> soient vaccinées contre la grippe, en faisant l'hypothèse que le virus A(H1N1)pdm09 qui circulait avait gardé ses caractéristiques pandémiques en matière de type de population touchée et d'agressivité. Conformément à cet avis de 2010, le HCSP avait de nouveau recommandé lors de la saison grippale 2011-2012<sup>6</sup> la vaccination de ces deux populations, en écartant toutefois les femmes enceintes au premier trimestre de la grossesse en raison de données d'efficacité et de sécurité limitées.

► A noter par ailleurs que les femmes enceintes ayant des facteurs de risque de complications de la grippe font déjà partie des populations recommandées et prises en charge pour la vaccination anti-grippale (cf. arrêté du 10 juin 2011).

## 02 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

L'utilisation doit être fondée sur des recommandations officielles. »

Ce vaccin est indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois.

## 03 POPULATIONS CONCERNEES PAR L'EXTENSION DE PRISE EN CHARGE DES VACCINS GRIPPAUX

---

Selon les recommandations du HCSP, au vu des nouvelles données disponibles et ce quels que soient les types et sous-types de virus grippaux circulants, font désormais partie des populations éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière :

---

<sup>1</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). 16 février 2012.

<sup>2</sup> Arrêté du 10 juin 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

<sup>3</sup> Haut Conseil de la santé publique. Vaccination contre la grippe saisonnière – Actualisation des recommandations pour les femmes enceintes et les personnes obèses. Collection Avis et Rapports. 16 février 2012.

<sup>4</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe 2010-2011. 29 décembre 2010.

<sup>5</sup> Personnes obèses dont l'indice de masse corporelle est  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

<sup>6</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe 2011-2012. 13 juillet 2011.

### 03.1 LES FEMMES ENCEINTES QUEL QUE SOIT LE TRIMESTRE DE LA GROSSESSE

■ La grossesse est reconnue comme un terrain prédisposant aux complications sévères pour la mère et le fœtus en cas d'infection par le virus de la grippe.

En cas d'infection grippale, plusieurs études ont montré une augmentation du risque d'hospitalisation des femmes enceintes en raison de complications pulmonaires et cardiovasculaires quel que soit le trimestre de la grossesse, et en particulier à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse<sup>7,8,9</sup>. Ces données ont été confirmées lors de la pandémie de 2009<sup>10,11,12,13,14</sup>. Une augmentation de la mortalité chez les femmes enceintes atteintes de la grippe par rapport aux femmes enceintes dans la population générale a été rapportée lors de la pandémie grippale A(H1N1)pdm2009 notamment aux Etats-Unis<sup>15,16</sup>. Toutefois, les données de surveillance françaises recueillies au cours de cette pandémie n'ont pas mis en évidence de sur-risque de décès chez les femmes enceintes hospitalisées pour grippe en France par rapport aux femmes enceintes dans la population générale<sup>17</sup>.

L'impact de la grippe saisonnière sur la grossesse est difficile à évaluer en raison du manque de données pertinentes disponibles. Cependant, pour la pandémie de 2009, les résultats d'une étude de cohorte britannique<sup>18</sup> suggèrent un risque accru de mort périnatal de l'enfant et d'accouchement prématuré (avant 32 SA) chez les femmes hospitalisées pour grippe A/H1N1, par rapport aux femmes enceintes dans la population générale.

■ Par ailleurs, des études cliniques ont permis de montrer que la réponse immunitaire induite par la vaccination anti-grippale chez la femme enceinte est comparable à celle obtenue chez la femme non enceinte<sup>19</sup> et que cette vaccination réduit le risque des épisodes pulmonaires fébriles observés chez la femme enceinte<sup>20</sup>.

D'autres études ont permis de mettre en évidence que la vaccination anti-grippale maternelle permet de conférer une protection des nouveaux nés qui ne peuvent être vaccinés avant 6 mois, avec notamment une diminution du risque de survenue d'infections respiratoires<sup>20,21,22, 23</sup>.

■ En termes de tolérance, l'ANSM a publié en avril 2012 un bilan de pharmacovigilance sur l'utilisation des vaccins grippaux chez les femmes enceintes<sup>24</sup> exposées aux vaccins utilisés durant

<sup>7</sup> Neuzil KM, et al. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalisation in pregnant women, *Am J Epidemiol*. 1998; 148(11): 1094-102.

<sup>8</sup> Cox S, et al. Hospitalizations with respiratory illness among pregnant women during influenza season. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(6): 1315-22.

<sup>9</sup> Hartert T, et al. Maternal morbidity and perinatal outcomes among pregnant women with respiratory hospitalizations during influenza season. *American Journal of Obstetric Gynecology*. 2003; 189: 1705-12.

<sup>10</sup> Fuhrman C, Bonmarin I, Bitar D, et al. Adult intensive-care patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) infection. *Epidemiol Infect*. 2011; 139(8): 1202-9.

<sup>11</sup> Jamieson DJ, Honein MA, Rasmussen SA, et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA. *Lancet* 2009; 374(9688): 451-58.

<sup>12</sup> Creanga AA, et al. Severity of 2009 pandemic influenza A (H1N1) virus infection in pregnant women. *Obstet Gynecol*. 2010; 115: 717-26.

<sup>13</sup> Campbell A, et al. Risk of severe outcomes among patients admitted to hospital with pandemic (H1N1) influenza. *CMAJ*. 2010; 182: 349-55.

<sup>14</sup> Van Kerkhove MD, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011; 8(7): e1001053. Epub 2011 Jul 5.

<sup>15</sup> Louie JK, et al. Severe 2009 H1N1 influenza in pregnant and postpartum women in California. *N Engl J Med*. 2010; 362(1): 27-35.

<sup>16</sup> Siston AM, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010; 303(15): 1517-25.

<sup>17</sup> Dubar G, et al. French experience of 2009 A/H1N1v influenza in pregnant women. *PLoS One*. 2010; 5(10).

<sup>18</sup> Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ*. 2011;342:d3214.

<sup>19</sup> Englund JA. Maternal immunization with inactivated influenza vaccine: rationale and experience. *Vaccine*. 2003; 21(24): 3460-4. Review.

<sup>20</sup> Zaman K, Roy E, Arifeen SE, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1555-64. Epub 2008 Sep 17. Erratum in: *N Engl J Med*. 2009; 360(6): 648.. Breiman, Robert E [corrected to Breiman, Robert F].

<sup>21</sup> Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, et al. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(12): 1355-61.

<sup>22</sup> Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, et al. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011; 165(2): 104-11.

<sup>23</sup> Tsatsaris V, Capitain C, Schmitz T, et al; Inserm C09-33 PREFLUVAC (Immunogenicity and Safety of an Inactivated Nonadjuvanted A[H1N1v] Influenza Vaccine in Pregnant Women) Study Group. Maternal immune response and neonatal seroprotection from a single dose of a monovalent nonadjuvanted 2009 influenza A(H1N1) vaccine: a single-group trial. *Ann Intern Med*. 2011; 155(11): 733-41.

les campagnes internationales de vaccination contre la pandémie grippale A(H1N1)2009/2010. Ces données viennent compléter les données de sécurité déjà existantes chez les femmes enceintes vaccinées contre la grippe saisonnière<sup>25,26,20</sup>. L'analyse du bilan national des cas graves n'a pas mis en évidence de sur-risque lié à la vaccination anti-grippale en France. Les résultats de cette analyse sont en cohérence avec les publications rapportant le suivi des femmes enceintes vaccinées en Europe et aux Etats-Unis<sup>27,28,29,30</sup>.

Pour rappel, seuls les vaccins inactivés peuvent être utilisés chez la femme enceinte, et ce à tous les stades de la grossesse.

### 03.2 LES PERSONNES OBESES AVEC UN IMC $\geq$ 40 kg/m<sup>2</sup>

► L'obésité constitue un facteur de risque de complications des infections respiratoires, incluant les infections grippales<sup>31,32,33,34</sup>.

Plusieurs publications ont montré qu'en cas d'infections grippales, les personnes obèses avec ou sans facteur de risque, et en particulier celles présentant un IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> (obésité morbide), présentent un risque supérieur d'hospitalisation en raison de complications respiratoires, de recours aux soins de réanimation, de nécessité prolongée de ventilation mécanique et, possiblement, de décès<sup>35,36,37,38</sup>.

► Les données d'efficacité des vaccins anti-grippaux chez les personnes obèses sont peu nombreuses et reposent sur des données d'immunogénicité. Les résultats d'une étude observationnelle récente<sup>39</sup> suggèrent que chez les personnes obèses la réponse immunitaire au vaccin contre la grippe serait altérée, en comparaison aux personnes non obèses.

<sup>24</sup> ANSM. « Bilan de pharmacovigilance et profil de sécurité d'emploi des vaccins grippaux chez la femme enceinte ». Avril 2012. Disponible sur le site <http://ansm.sante.fr>.

<sup>25</sup> Tamma PD et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J of Obstetrics & Gyn 2009 December: 547-52.

<sup>26</sup> Munoz FM et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1098-106.

<sup>27</sup> Moro PL et al. Adverse events following administration to pregnant women of influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine reported to the vaccine adverse event reporting system. Am J Obstet Gynecol 2011; 205:473-75.

<sup>28</sup> Eleventh pandemic pharmacovigilance weekly update. European Medicines Agency (EMA) 17 February 2010; <http://www.ema.europa.eu/pdfs/influenza/10239210en.pdf>.

<sup>29</sup> Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, et al. A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy. Vaccine. 2012 Jun 22;30(30):4445-52.

<sup>30</sup> Pasternak B, Svanström H, Mølgaard-Nielsen D, et al. Risk of adverse fetal outcomes following administration of a pandemic influenza A(H1N1) vaccine during pregnancy. JAMA.2012 Jul 11;308(2):165-74.

<sup>31</sup> Koenig, SM. Pulmonary complications of obesity. Am J Med Sci 2001 ; 321(4): 249-79.

<sup>32</sup> Jubber, AS. Respiratory complications of obesity. Int J Clin Pract 2004 ; 58(6): 573-80.

<sup>33</sup> Baik I, et al. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. Arch Intern Med 2000 ; 160(20): 3082-88.

<sup>34</sup> Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E, et al. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. Public Health 1998; 112(3): 189-95.

<sup>35</sup> Diaz E, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). Chest 2011; 139(2): 382-86.

<sup>36</sup> Morgan OW, et al. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease. PLoS ONE 2010 ; 5 : e9694.

<sup>37</sup> Kwong J, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada: a cohort study. Clin Infect Dis 2011; 53(5): 413-21.

<sup>38</sup> Fezeu L, Julia C, Henegar A, et al. Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2011 Aug;12(8):653-9.

<sup>39</sup> Sheridan PA, Paich HA, J Handy, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. International Journal of Obesity (2012) 36, 1072 – 1077.

## 04 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que :**

### 04.1 SERVICE MEDICAL 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 chez les femmes enceintes. Il ne peut être établi chez les personnes obèses avec un indice de masse corporelle  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ .
- ▶ Les vaccins occupent une place importante dans la stratégie de prévention de la grippe et de ses complications.
- ▶ 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. Dans les sous-populations nouvellement ciblées par les recommandations du HCSP (femmes enceintes et sujets obèses), le fardeau peut être considéré comme faible en raison d'un taux d'attaque de la grippe proche de celui estimé en population générale et du faible nombre d'hospitalisations ou de complications graves rapporté dans ces populations notamment dans les cas où aucun autre facteur de risque de complication n'est associé<sup>40</sup>.

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. L'amélioration du taux de couverture 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 dans tous les groupes cibles).

En France, les taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière estimés à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie ont sensiblement diminué depuis le contexte de pandémie grippale de 2009. Chez les plus de 65 ans, ce taux a évolué de 63,3% en 2009 à 53,8% en 2010 et 54,0% en 2011. Les taux de couverture des autres groupes ciblés diminuent également dans toutes les classes d'âge : chez les moins de 10 ans, le taux a évolué de 24,3 % en 2009 à 13,8% en 2010 et 17,3% en 2011, chez les 10 et 19 ans de 28,1% en 2009 à 16,7% en 2010 et 19,5% en 2011 et de 39,2 % à 29,9% et 31,9% respectivement chez les 20-64 ans<sup>41</sup>.

L'objectif de 75% de taux de couverture vaccinale n'étant pas atteint, le besoin de santé publique demeure.

Chez la femme enceinte, l'impact de la vaccination sur le risque de fausse couche spontanée n'est pas établi et sur la réduction des épisodes fébriles est faible. Chez les sujets obèses, les données d'efficacité sont uniquement fondées sur des données d'immunogénicité. Dans ces populations, on ne dispose pas de données sur la réduction des complications et des risques notamment cardiovasculaires (accidents ischémiques et accidents vasculaires cérébraux) associés à la grippe.

Il ne peut donc être attendu qu'un impact faible sur la morbidité des sujets vaccinés.

Par ailleurs, d'une façon générale, l'impact en termes de santé publique de la vaccination grippale saisonnière reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations recommandées, et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

En conséquence, dans les populations nouvellement ciblées par les recommandations actualisées du HCSP, l'intérêt de santé publique des vaccins grippaux est faible.

<sup>40</sup> S Vaux et coll. Dynamique et impact de l'épidémie A(H1N1)2009 en France métropolitaine, 2009-2010. BEH 2010 ; (24-26) : 259-264.

<sup>41</sup> P Tuppin, S Choukroun, S Samson, A Weill, P Ricordeau, H Allemand. Vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2010 et 2011 : diminution des taux de couverture et facteurs associés. Presse Med 2012 ; 41: 568-576.

► Les alternatives thérapeutiques sont nombreuses.

**En conséquence, dans les populations nouvellement ciblées par les recommandations actualisées du HCSP, la Commission considère que le service médical rendu par ce vaccin est important.**

## 04.2 POPULATION CIBLE

La population cible correspondant à l'extension de la population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière est composée :

- des femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse<sup>42</sup> :

Sur la base du nombre de naissances annuel, on peut estimer à environ 800 000 le nombre de femmes enceintes chaque année.

- des personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> :

Selon une enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité de l'adulte<sup>43</sup>, la prévalence de l'obésité morbide (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) est d'environ 1,2 % chez l'adulte. Les personnes âgées de plus de 65 ans étant déjà prises en charge pour la vaccination anti-grippale, le nombre de personnes obèses adultes âgées de 18 à 65 ans concerné par ces nouvelles recommandations peut être estimé à environ 480 000.

Chez l'enfant et l'adolescent, selon l'étude nationale nutrition santé de 2006<sup>44</sup>, la prévalence de l'obésité est d'environ 3,5 % chez les 3-17 ans. Il n'existe pas de définition standardisée de l'obésité morbide chez les enfants et les adolescents, terme mal adapté à cette population. Selon avis d'expert, environ 0,05 % des adolescents français entrent dans la définition de la grande obésité (dite super obésité), définie chez l'adulte par un IMC  $\geq 50$  kg/m<sup>2</sup>, ce qui correspond chez l'adolescent à un IMC voisin de 40 kg/m<sup>2</sup>. En considérant que les enfants et adolescents en grande obésité sont ceux susceptibles de recevoir un vaccin contre la grippe saisonnière, et que la prévalence de la grande obésité est de 0,05 % dans cette population, on peut estimer à environ 7000 le nombre d'enfants et adolescents obèses ciblés par ces nouvelles recommandations.

Néanmoins, les femmes enceintes et les personnes en obésité morbide (IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) atteintes de certaines pathologies (asthme, diabète, ...) ciblées par les recommandations antérieures du HCSP sont déjà prises en charge pour la vaccination anti-grippale et par conséquent ne doivent pas être prises en compte dans ces estimations ; leur nombre ne peut cependant être estimé.

Ainsi, le nombre de femmes enceintes et de personnes obèses avec un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> susceptibles de recevoir un vaccin anti-grippal dans le cadre de ces nouvelles recommandations serait de l'ordre de 1 290 000 au maximum.

## 04.3 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

**La Commission considère que l'extension de prise en charge des vaccins grippaux est justifiée dans les populations nouvellement ciblées par les recommandations du HCSP dans son avis du 16 février 2012 :**

- Les femmes enceintes quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- Les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

**Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les nouvelles populations ci-dessus mentionnées et aux posologies de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

<sup>42</sup> « Bilan démographique 2011 : la fécondité reste élevée ». Insee Première n°1385. Janvier 2012.

<sup>43</sup> « Obépi 2012, enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité », Inserm, Kantar Health, Roche.

<sup>44</sup> HAS. « Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent ». Recommandations de bonne pratique - Argumentaire - Septembre 2011.