



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

23 septembre 2009

IXIARO, suspension injectable

B/1 seringue préremplie + 1 aiguille, code CIP : 393 958-0

B/1 seringue préremplie, code CIP : 393 959-7

Laboratoire NOVARTIS VACCINES

Virus de l'encéphalite japonaise, souche SA14-14-2, inactivé (produite sur cellules Vero).

Liste I

ATC (2009) : J07BA02

Statut de médicament orphelin

Date de l'AMM centralisée : 31 mars 2009

Motif de la demande : Inscription Collectivités

Le Haut Conseil de la santé publique recommande que le vaccin de l'encéphalite japonaise ne soit disponible que dans les Centres de vaccinations internationales.

Documents complémentaires :

- Avis du Haut Conseil de la santé publique du 24 avril 2009 relatif aux recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise :
http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20090424_vaccEnceJap.pdf
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2009 (BEH n°23-24)
http://www.invs.sante.fr/beh/2009/23_24/beh_23_24_2009.pdf

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus de l'encéphalite japonaise, souche SA14-14-2, inactivé (produite sur cellules Vero).

1.2. Originalité

Il s'agit du premier vaccin ayant obtenu une AMM dans la prévention de l'encéphalite japonaise.

1.3. Indication

« IXIARO est indiqué chez l'adulte pour l'immunisation active contre l'encéphalite japonaise. L'administration d'IXIARO doit être envisagée chez les sujets exposés à un risque d'infection par le virus lors d'un voyage ou dans le cadre de leur activité professionnelle. »

1.4. Posologie

« Adultes

La primovaccination consiste en deux injections de 0,5 ml chacune, administrées selon le schéma suivant :

Première dose : jour 0.

Seconde dose : 28 jours après la première dose.

La durée de l'immunité protectrice n'est pas connue. Le calendrier et l'effet de l'immunisation de rappel font actuellement l'objet de recherches.

Il est recommandé aux personnes ayant reçu la première dose d'IXIARO de terminer le schéma complet de vaccination par IXIARO.

Enfants

L'administration d'IXIARO n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent en raison de l'absence de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par injection intramusculaire dans le muscle deltoïde. Il ne doit jamais être injecté par voie intravasculaire.

Exceptionnellement, IXIARO peut également être administré par voie sous-cutanée chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou un risque d'hémorragies en raison de l'apparition possible d'un saignement lors de l'administration par voie intramusculaire. L'administration sous-cutanée peut entraîner une réponse insuffisante au vaccin (voir rubrique 4.4 du RCP). Il convient toutefois de noter que l'on ne dispose pas de données d'efficacité clinique appuyant l'administration par voie sous-cutanée. »

2 MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

J	: antiinfectieux généraux à usage systémique
J07	: vaccins
J07B	: vaccins viraux
J07BA	: vaccins contre les encéphalites
J07BA02	: Encéphalite japonaise, virus entier inactivé

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

Aucun vaccin de la même classe pharmaco-thérapeutique ne dispose d'une AMM.

Deux vaccins ont été disponibles dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives : JE-VAX puis JAPANESE ENCEPHALITIS VACCINE.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Néant

3 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

L'immunogénicité et la tolérance d'IXIARO ont été analysées dans 4 études de phase III réalisées chez 3 709 patients âgés de plus de 18 ans :

- étude IC51-301 visant à démontrer la non-infériorité d'IXIARO par rapport à JE-VAX en termes d'immunogénicité
- étude IC51-302 évaluant la tolérance d'IXIARO par rapport au placebo
- étude de suivi IC51-303 : extension des études IC51-301 et IC51-302 à 24 mois évaluant l'immunogénicité d'IXIARO (en cours)
- étude IC51-308 visant à démontrer la non-infériorité en termes d'immunogénicité de l'association d'IXIARO + HAVRIX par rapport à IXIARO seul et HAVRIX seul.

3.1. Immunogénicité

3.1.1. Etude IC51-301¹

L'objectif principal de cette étude randomisée réalisée en simple aveugle chez 867 sujets âgés d'au moins 18 ans était de démontrer la non-infériorité de l'immunogénicité du vaccin IXIARO (2 injections) par rapport au vaccin JE-VAX (3 injections) qui était disponible dans le cadre d'ATU nominatives jusqu'en 2008 et qui n'est plus commercialisé.

Schéma vaccinal :

- groupe IXIARO 6 µg : deux injections IM de 0,5 mL à J0 et J28 et une injection de placebo à J7 (n=430) ;
- groupe JE-VAX : trois injections S-C de 1 mL respectivement à J0, J7 et J28 (n=437).

¹ Tauber E, Kollaritsch H et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine : a non inferiority, phase III, randomised controlled trial. The Lancet. 2007; 370:1847-53

Critères principaux (population PP) :

- pourcentage de séroconversion (SCR) à J56 (4 semaines après la dernière injection) défini comme la proportion de sujets atteignant un titre PRNT₅₀² ≥ à 1/10 ;
La non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'IC_{95%} de la différence des pourcentages de séroconversion (IXIARO moins JE-VAX) était supérieure à -10%.

- moyenne géométrique des titres (MGT) à J56 déterminée à l'aide d'un test de neutralisation par réduction de plages.

La non-infériorité était acceptée si la borne inférieure de l'IC_{95%} du rapport des moyennes géométriques des titres entre IXIARO et JE-VAX (IXIARO/JE-VAX) était supérieure au rapport 1/1,5.

Résultats (cf tableau 1) :

- Le pourcentage de séroconversion a été similaire entre les deux groupes (IXIARO : 96,4% vs JE-VAX : 93,8% ; IC_{95%} 1,05% [-1,33 ; 3,43]) à J56.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance de la différence des pourcentages de séroconversion (-1,33%) a été supérieure à la borne prédéfinie de - 10% dans la population PP.

- La moyenne géométrique des titres a été de 244 dans le groupe IXIARO et de 102 dans le groupe JE-VAX à J56.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des moyennes géométriques des titres (1,97) a été supérieure à 1/1,5 dans la population PP.

Tableau 1 – Etude IC51-301 : Pourcentages de séroconversion et moyennes géométriques des titres à J56 (PP)

à J56	séroconversion n (%)	Estimation de la différence du risque (%) IC _{95%}	MGT (n)	Estimation du ratio MGT IC _{95%}
IXIARO	352/365 (96,4)	1,05	244 (361)	2,3
JE-VAX	347/370 (93,8)	[-1,33 ; 3,43]	102 (364)	[1,97 ; 2,75]

En conséquence, la non-infériorité d'IXIARO par rapport à JE-VAX a été démontrée à J56 en termes de pourcentage de séroconversion et de moyenne géométrique des titres.

3.1.2. Etude IC51-303

Etude d'extension non comparative des études IC51-301 et IC51-302³ ayant pour objectif principal l'évaluation de l'immunogénicité d'IXIARO 24 mois après la première vaccination chez des sujets ayant reçu au moins une injection d'IXIARO.

L'analyse complète à 24 mois n'étant pas encore disponible, seuls les résultats à 6 et 12 mois après la première vaccination seront présentés.

Critère principal : pourcentage de séroconversion (SCR) 24 mois après la première vaccination

Résultats (cf tableau 2) :

Lors de l'analyse intermédiaire à 12 mois, le pourcentage de séroconversion a été de 83,4%. La diminution de la moyenne géométrique des titres observée au cours du temps a été celle attendue et a été comparable aux données observées avec d'autres vaccins inactivés contre l'encéphalite japonaise. Seules les études (actuellement en cours)

² PRNT₅₀ (test de neutralisation par réduction de plages) : responsable d'une inhibition de 50% des plages de virus

³ Se reporter au paragraphe 3.2. Tolérance pour la description de l'étude

évaluant l'effet d'une dose de rappel permettraient de déterminer si cette diminution a une conséquence clinique.

Tableau 2 – Pourcentages de séroconversion et moyennes géométriques des titres à 6 et 12 mois (ITT)

IXIARO N = 181	SCR n (%)	IC à 95%	MGT	IC_{95%}
à 6 mois	172 (95,0)	[90,82 ; 97,36]	83,5	[70,89 ; 98,38]
à 12 mois	151 (83,4)	[77,33 ; 88,14]	41,2	[34,39 ; 49,33]

3.1.3. Etude IC51-308⁴

Etude randomisée, en simple aveugle ayant pour double-objectif de démontrer :

- la non-infériorité de l'association vaccinale IXIARO + HAVRIX⁵ par rapport à IXIARO + placebo en termes de moyenne géométrique des titres en anticorps anti-encéphalite japonaise (Ac anti-EJ) à J56 ;
- la non-infériorité de l'association vaccinale IXIARO + HAVRIX par rapport à HAVRIX + placebo en termes de moyenne géométrique des titres en anticorps anti-hépatite A (anti-HAV) à J28.

Schéma vaccinal (administration IM) :

- groupe A : deux injections d'IXIARO (6 µg) à J0 et J28 et une injection de placebo à J0 ;
- groupe B : une injection de HAVRIX 1440 (1 mL) à J0 et deux injections de placebo à J0 et J28 ;
- groupe C : deux injections d'IXIARO (6 µg) à J0 et J28 et une injection d'HAVRIX 1440 (1 mL) à J0.

Critères principaux (4 semaines après la dernière injection) :

- moyenne géométrique des titres en anticorps anti-EJ à J56 ;
- moyenne géométrique des titres en anticorps anti-HAV à J28.

La non-infériorité était atteinte si la borne inférieure de l'IC_{95%} du rapport des moyennes géométriques des titres IXIARO + HAVRIX / IXIARO + placebo et du rapport IXIARO + HAVRIX / HAVRIX + placebo était supérieure à 0,5.

Critères secondaires :

- pourcentage de séroconversion anti-EJ à J56 défini par le pourcentage de patients présentant un titre en anticorps anti-EJ supérieur à 1/10 ;
- pourcentage de séroconversion anti-HAV à J28 défini par le pourcentage de patients présentant un titre en anticorps anti-HAV supérieur à 20 mUI / mL.

Résultats (cf tableaux 3 et 4) :

Au total, 192 sujets ont été inclus : 65 dans le groupe IXIARO + placebo, 65 dans le groupe HAVRIX + placebo, 62 dans le groupe IXIARO + HAVRIX.

Quatre semaines après la dernière injection d'IXIARO, la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT (0,75) a été supérieure à 0,5. La moyenne géométrique des titres en anticorps anti-EJ dans le groupe IXIARO + HAVRIX a été non-inférieure à celle du groupe IXIARO + placebo (tableau 3).

⁴ Kaltenböck A, Dubischar-Kastner K et al. Safety and immunogenicity of concomitant vaccination with the cell-culture based Japanese Encephalitis vaccine IC51 and the hepatitis A vaccine HAVRIX1440 in healthy subjects: A single-blind, randomized, controlled Phase 3 study. *Vaccine*. 2009 Jul 16;27(33):4483-9.

⁵ HAVRIX : vaccin inactivé contre l'hépatite A

Tableau 3 – Moyennes géométriques des titres et pourcentages de séroconversion en anticorps anti-EJ à J56 (PP)

à J56	MGT (n)	IC 95%	% de séroconversion
Groupe C (n=58) : IXIARO + HAVRIX	202,7 (58)	[153,7 ; 261,2]	100
Groupe A (n=58) : IXIARO + placebo	192,2 (55)	[147,9 ; 249,8]	98,2
Rapport des MGT (groupe C / groupe A)	1,05	[0,75 ; 1,47]	/

Quatre semaines après la vaccination par HAVRIX, la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT (0,81) a été supérieure à 0,5. La moyenne géométrique des titres en anticorps anti-HAV dans le groupe IXIARO + HAVRIX a été non-inférieure à celle du groupe HAVRIX + placebo (tableau 4).

Tableau 4 - MGT et pourcentage de séroconversion en anticorps anti-HAV à J28 (PP)

à J28	MGT (n)	IC 95%	% de séroconversion
Groupe C (n=58) : IXIARO + HAVRIX	24 (58)	[19,1 ; 30,1]	100
Groupe B (n=52) : HAVRIX + placebo	21,7 (52)	[17,2 ; 27,5]	96,2
Rapport des MGT (groupe C / groupe B)	1,10	[0,81 ; 1,50]	/

En conséquence, la vaccination simultanée par IXIARO et HAVRIX a été non-inférieure à une vaccination par IXIARO seul et HAVRIX seul en termes de moyenne géométrique des titres.

3.2. Tolérance

3.2.1. Tolérance un mois après la dernière injection : étude IC51-302⁶

Etude randomisée versus placebo, en double aveugle, réalisée chez 2 683 sujets âgés d'au moins 18 ans dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance d'IXIARO au cours d'une période de vaccination de 28 jours et jusqu'à 4 semaines après la dernière injection.

Schéma vaccinal (administration IM) :

- groupe IXIARO 6 µg : 2 doses administrées à J0 et J28,
- groupe placebo : 2 doses administrées à J0 et J28.

Critères principaux :

- pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable grave ;
- pourcentage de patients ayant eu au moins un événement indésirable nécessitant une surveillance médicale.

Résultats (cf tableau 5) :

Les événements indésirables graves ont concerné 0,5% des patients vaccinés par IXIARO et 0,9% des patients avec placebo (NS).

Tous les événements graves survenus dans le groupe IXIARO ont été considérés comme "probablement non liés" ou "non liés" au vaccin.

⁶ Tauber E, Kollaritsch et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Trial of the Safety and Tolerability of IC51, an Inactivated Japanese Encephalitis Vaccine. JID. 2008; 198 :493-9

Les événements indésirables nécessitant une surveillance médicale sont survenus chez 12,7% des patients du groupe IXIARO et 12,2% des patients du groupe placebo (NS).

Tableau 5 – Patients ayant eu au moins un événement indésirable (EI)

	IXIARO N=1993 n (%)	Placebo N=657 n (%)	valeur de p
EI	1 173 (58,9)	372 (56,6)	NS
EI nécessitant une surveillance médicale	254 (12,7)	80 (12,2)	NS
EI graves	10 (0,5)	6 (0,9)	NS
EI d'intensité sévère	102 (5,1)	34 (5,2)	NS
EI liés aux traitements	774 (38,8)	254 (38,7)	NS
EI ayant conduit à un arrêt de traitement	12 (0,6)	5 (0,8)	NS
Décès	0	0	-

Les événements indésirables les plus fréquents ont été similaires avec IXIARO et le placebo : maux de tête (28,0% vs 26,3%), myalgies (15,6% vs 15,5%), syndrome grippal (12,4% vs 11,9%) et fatigue (11,4 vs 11,7%).

Les événements indésirables ont été d'intensité légère chez 33,7% des patients du groupe IXIARO et chez 34,1% des patients du groupe placebo. Dans chacun des groupes, environ 5% des patients ont eu un événement indésirable sévère.

3.2.2. Tolérance 6 mois après la dernière injection : analyse poolée chez 4 715 adultes

Des événements indésirables ont été rapportés chez environ 64% des sujets de chacun des groupes (IXIARO : 2 281/3 558, JE-VAX : 279/435, placebo : 8/657) à l'exception du groupe HAVRIX (47,7 % soit 31/65).

Des réactions sévères ont été rapportées chez environ 4 à 7% des sujets selon la vaccination (IXIARO : 5,8% soit 207/3 558 ; JE-VAX : 4,4% soit 19/435 ; placebo : 6,4% soit 42/657 ; HAVRIX : 4,6% soit 3/65).

Des réactions systémiques considérées comme imputables au vaccin (céphalées, myalgies, fatigue, syndrome pseudo-grippal) ont été rapportés chez moins de 40% des patients dans les groupes IXIARO (38,3% soit 1 352/3 558), JE-VAX (34,3% soit 149/435) et placebo (38,8% soit 255/657) et chez 18,5% des patients du groupe HAVRIX (12/65).

Des réactions locales ont été rapportées à une fréquence comparable dans la semaine suivant l'administration de la 1ère dose d'IXIARO (47,9%), de JE-VAX (45,7%) et du placebo (47,6%). Elles ont été moins fréquentes dans la semaine suivant l'administration de la 2ème dose avec IXIARO (29,8%) qu'avec JE-VAX (42%) et le placebo (33,7%).

3.2.3. Tolérance 2 à 12 mois après la dernière injection : étude IC51-303 (suivi des études IC51-301 et IC-51-302)

Au moins un événement indésirable a été rapporté chez 33,9% (61/180) des sujets. La plupart de ces événements ont été d'intensité légère à modérée. Aucun événement n'a été considéré comme lié au traitement.

Un événement indésirable sévère a été rapporté chez 3 sujets (1,7%). Aucun décès n'a été déclaré.

3.3. Conclusion

La réponse immunitaire induite par le vaccin IXIARO (2 injections) a été non-inférieure à celle du vaccin JE-VAX (3 injections) en termes de pourcentage de séroconversion (96% vs 94% ; 1,05 IC_{95%} [-1,33 ; 3,43]) et en termes de moyenne géométrique des titres (244 vs 102 ; 2,3 IC_{95%} [1,97 ; 2,75]) quatre semaines après la dernière injection chez des adultes.

Dans une étude d'extension non comparative, le pourcentage de séroconversion a été d'environ 80% lors de l'analyse intermédiaire à 12 mois. La diminution de la moyenne géométrique des titres observée au cours du temps a été celle attendue et comparable aux données observées avec d'autres vaccins inactivés contre l'encéphalite japonaise.

La moyenne géométrique des titres après l'administration simultanée des vaccins IXIARO et HAVRIX a été non-inférieure à celle d'IXIARO seul ou d'HAVRIX seul.

La fréquence et la gravité des événements indésirables ont été globalement comparables entre IXIARO, JE-VAX et le placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec IXIARO ont été des céphalées et des myalgies.

4 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Ce vaccin prévient des infections inflammatoires de pronostic grave dû au virus de l'encéphalite japonaise. Les formes asymptomatiques sont fréquentes, il se produit en moyenne un cas symptomatique pour 250 infections. Les formes graves peuvent entraîner la mort ou laisser des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes chez 30% des survivants⁷.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement préventif.

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

Il n'existe pas d'alternative vaccinale validée.

Intérêt de Santé publique :

Le fardeau de santé publique représenté par l'encéphalite japonaise (EJ) est faible en raison du nombre restreint de patients concernés (*expatriés et voyageurs en zone de circulation du virus*).

L'amélioration de la prise en charge ainsi que la prévention de cette maladie ne constituent pas un besoin de santé publique en France.

Au vu des données disponibles (non-infériorité en termes d'immunogénicité notamment par rapport au vaccin JE-VAX, tolérance comparable, absence de donnée de morbi-mortalité), il n'est pas attendu d'impact supplémentaire en termes de morbi-mortalité pour la spécialité IXIARO.

En conséquence, il n'est pas attendu un intérêt de santé publique pour la spécialité IXIARO dans cette indication.

Le service médical rendu par ce vaccin est important dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte tenu :

- de la gravité des infections dues au virus de l'encéphalite japonaise,

⁷ Recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise, Rapport du groupe de travail du Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation et du Comité technique des vaccinations, HCSP, avril 2009

- du pouvoir immunogène de ce vaccin,
- de l'absence d'alternative ayant une AMM,

IXIARO apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la prévention de l'encéphalite japonaise chez l'adulte dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 24 avril 2009 relatif aux recommandations de la vaccination contre l'encéphalite japonaise

http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20090424_vaccEnceJap.pdf.

« Dans l'attente des résultats des études menées chez l'enfant, le Haut Conseil de la santé publique recommande la vaccination contre l'encéphalite japonaise, dans les régions où le virus circule, pour :

- toutes les personnes âgées de 18 ans et plus, expatriées ou devant résider plus de 30 jours,
- tous les voyageurs âgés de 18 ans et plus, avec une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelle que soit la durée du séjour. Les activités suivantes sont considérées comme à risques : nuit à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, cyclisme, randonnée, ... en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination systématique des voyageurs en dehors de ces situations.

Le Haut Conseil de la santé publique rappelle l'importance des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques :

- se protéger avec des répulsifs cutanés,
- porter des vêtements légers et couvrants, imprégnés d'insecticide (vêtements larges, manches longues, pantalons et chaussures fermés) pour le soir,
- dormir sous une moustiquaire imprégnée d'insecticide.

Il recommande que le vaccin de l'encéphalite japonaise ne soit disponible que dans les Centres de vaccinations internationales, afin que le risque puisse être évalué de manière individuelle et aussi pour faciliter le suivi de pharmacovigilance.

Ces recommandations pourront être révisées en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et des modifications de l'autorisation de mise sur le marché.

Les principaux pays concernés (tout ou partie du territoire) (cf. annexe 1) sont les suivants :

Bangladesh, Cambodge, Chine continentale et l'île de Haïnan, Corée du Sud, Corée du Nord, Hong Kong (SAR), Inde, Japon, Laos, Malaisie, Myanmar, Népal, Russie (Sibérie orientale), Sri Lanka, Taïwan, Thaïlande, Vietnam et plus récemment, extrême nord de l'Australie, Indonésie, Papouasie-Nouvelle Guinée, Pakistan, Philippines, Timor oriental.»

4.4. Population cible

La population cible de IXIARO est représentée par :

- toutes les personnes âgées de 18 ans et plus, expatriées ou devant résider plus de 30 jours dans les régions où le virus circule,

- tous les voyageurs âgés de 18 ans et plus, se rendant dans les régions où le virus circule, avec une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelle que soit la durée du séjour. Les activités suivantes sont considérées comme à risques : nuit à la belle étoile sans moustiquaire, camping, travail à l'extérieur, cyclisme, randonnée, ... en particulier dans des zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

La population cible ne peut être calculée dans la mesure où :

- la vaccination contre l'encéphalite japonaise n'est pas recommandée systématiquement à tous les voyageurs qui se rendent dans les régions où le virus circule,
- les données épidémiologiques permettant d'estimer spécifiquement les voyageurs âgés de 18 ans et plus à vacciner ne sont pas disponibles.

Par ailleurs, le nombre d'autorisations temporaires d'utilisation nominatives pour le vaccin JE-VAX qui a été utilisé dans la prévention de l'encéphalite japonaise a été de 1 500 en 2006 et de 1 700 en 2007.

Sur ces bases, la population cible d'IXIARO peut être approximée par le nombre d'autorisations temporaires d'utilisation soit au minimum 1 600 personnes.

4.5. Recommandations de la commission de la transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications, posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique dans l'avis du 24 avril 2009 (joint en annexe).

4.5.1 Conditionnement :

Les conditionnements sont adaptés aux conditions de prescription.