



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

16 mai 2018

Tuberculine

TUBERTEST, solution injectable, dérivé protéinique purifié de tuberculine

1 flacon en verre de 10 doses (CIP : 34009 353 955 0 4)

Laboratoire SANOFI PASTEUR EUROPE

Code ATC	V04CF01 (Tuberculine)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« TUBERTEST est utilisé pour rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine comme aide au dépistage d'une infection par un bacille tuberculeux ou comme contrôle pré ou post vaccinal du vaccin BCG. Ce médicament est uniquement à usage diagnostique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 13/03/2002 (procédure nationale)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	2017 V V04 V04C V04CF V04CF01	Divers Médicaments diagnostic Autres médicaments diagnostic Diagnostic de la tuberculose Tuberculine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 9 juillet 2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 7 octobre 2015, la Commission a considéré que le SMR de TUBERTEST était important dans l'indication de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« TUBERTEST est utilisé pour rechercher une réaction d'hypersensibilité retardée à la tuberculine comme aide au dépistage d'une infection par un bacille tuberculeux ou comme contrôle pré ou post vaccinal du vaccin BCG.

Ce médicament est uniquement à usage diagnostic. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PBRER couvrant la période du 15 août 2012 au 1^{er} septembre 2017).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont notamment été réalisées dans les rubriques « Effets indésirables », « Mises et garde et précautions d'emploi » et « Contre-indications » (cf. tableau en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données GERS (ville et hôpital), environ 181 200 unités ont été vendues en France entre le 1^{er} mars 2017 et le 1^{er} mars 2018.

04.4 Stratégie diagnostique

Depuis la dernière évaluation par la Commission (avis du 7 octobre 2015), l'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine n'est plus recommandée de façon systématique préalablement à la vaccination par le BCG (à l'exception notamment des enfants de moins de 6 ans ayant résidé ou effectué un séjour de plus d'un mois dans un pays de forte incidence de la tuberculose)¹.

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Janvier 2018. www.sante.gouv.fr

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 7 octobre 2015 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▮ La tuberculose est une maladie grave, contagieuse et de traitement difficile.
- ▮ Cette spécialité est un test diagnostique de première intention.
- ▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de cette spécialité est important.
- ▮ Il existe des alternatives au diagnostic de l'infection tuberculeuse latente (tests IGRA).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TUBERTEST reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

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

▮ **Conditionnement (rappel) :**

La Commission rappelle à nouveau que la dose recommandée pour la réalisation d'un test étant de 0,1 mL, le conditionnement actuel (en flacon de 1 mL correspondant à 10 doses) n'est pas adapté aux conditions d'utilisation. Elle demande donc la mise à disposition d'un conditionnement unidose (ou 2 à 3 doses) adapté.

ANNEXE : Tableau face-face présentant les modifications apportées au RCP de TUBERTEST depuis l'avis de la Commission de la Transparence du 7 octobre 2015

Ampliation d'AMM - 02/03/2006	Ampliation d'AMM - 7/11/2017	Commentaires
4.3 Contre-indications		
<ul style="list-style-type: none"> - Allergie à l'un des composants du produit (voir section 6.1, Liste des excipients) ou réaction allergique ou anaphylactique survenue lors d'une précédente administration. - Personne ayant eu une réaction tuberculinique sévère lors d'un précédent test, avec vésicule, ulcération ou nécrose. - Personne ayant un antécédent documenté de tuberculose active. 	<p>Allergie Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des composants du produit (voir section 6.1, Liste des excipients) mentionnés à la rubrique 6.1 ou réaction allergique ou anaphylactique survenue lors d'une précédente administration.</p> <p>Personne ayant eu une réaction tuberculinique sévère lors d'un précédent test, (avec vésicule, ulcération ou, nécrose ou choc anaphylactique) lors d'un précédent test.</p> <p>Personne ayant des brûlures importantes ou de l'eczéma en raison du risque augmenté de réactions sévères ou indésirables.</p> <p>Personne ayant un antécédent documenté de tuberculose active ou un traitement contre une infection tuberculeuse.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en conformité avec le format "feuille de style" de l'ANSM • Mise en conformité avec le CCDS
4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi		
<p>Le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée. Il pourrait en résulter une réaction faussement négative.</p> <p>Ne pas injecter par voie intraveineuse.</p> <p>Les personnes très réactives peuvent réagir très fortement au site d'injection.</p> <p>[...]</p>	<p>Le produit ne doit pas être administré par voie sous-cutanée. Il pourrait en résulter une réaction faussement négative.</p> <p>Ne pas injecter par voie intraveineuse ou intramusculaire.</p> <p>Les personnes très réactives peuvent réagir très fortement au site d'injection.</p> <p>Ce médicament contient du potassium. Le taux de potassium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est-à-dire «sans potassium».</p> <p>Ce médicament contient du sodium. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol par dose administrée, c'est à dire « sans sodium».</p> <p>La survenue de réaction allergique chez les personnes sensibles à l'un des composants du produit doit être évaluée. Avant administration, des précautions appropriées pour prévenir une allergie ou d'autres réactions doivent être prises. Cela inclut une revue des antécédents du patient concernant une éventuelle hypersensibilité au produit ou à des produits similaires, un test déjà réalisé avec un TUBERTEST, la présence de contre-indications à TUBERTEST et l'état de santé du patient au moment du test.</p> <p>Comme avec d'autres produits, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié tel qu'une solution d'épinéphrine (adrénaline) en cas d'éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité suite à l'injection du produit.</p> <p><u>4.4 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</u></p> <p><u>Faux positifs</u></p> <p>Un test positif ne signifie pas que le sujet présente une infection à <i>M.tuberculosis</i>. Le test peut être positif en cas d'infection par d'autres mycobactéries ou chez un sujet antérieurement vacciné par le BCG. De même, la réaction cutanée à la tuberculine n'indique pas nécessairement la présence d'une tuberculose active, toute personne présentant une réactivité à la tuberculine doit être évaluée par d'autres méthodes</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Mise en conformité avec le CCDS • Guide des excipients à effets notoires ANSM (ex Afssaps) 2009 • Mise en conformité avec la terminologie MedDRA • Mise en conformité avec le format recommandé par la guideline on Summary of Products Characteristics. (Septembre 2009)

Ampliation d'AMM - 02/03/2006	Ampliation d'AMM - 7/11/2017	Commentaires
	<p>diagnostiques.</p> <p><u>Faux négatifs</u> Toutes les personnes infectées par <i>M.tuberculosis</i> ne présentent pas une réaction d'hypersensibilité retardée à TUBERTEST. L'absence de réaction à la tuberculine est fréquente chez les nourrissons de moins de 6 mois infectés par <i>M. tuberculosis</i>, du fait de l'immaturité de leur système immunitaire. Par ailleurs, chez les personnes âgées et les individus testés pour la première fois, la réaction peut se développer lentement et n'atteindre son maximum qu'après 72 heures. Enfin, une immunité à médiation cellulaire compromise ou supprimée peut causer des réactions faussement négatives. Un nombre important de facteurs ont été associés à une réactivité à la tuberculine réduite même en présence d'infection tuberculeuse. Ces facteurs incluent des infections virales (rougeole, oreillons, rubéole, infection au VIH), l'administration préalable de vaccins à virus atténués (rougeole, oreillons, rubéole, varicelle, fièvre jaune) (Voir rubrique 4.5), une tuberculose massive, des infections bactériennes et fongiques, des déséquilibres métaboliques, des maladies affectant les organes lymphoïdes, des traitements immunosuppresseurs, des cancers et le stress.</p>	
4.8 Effets indésirables		
<p>Réactions au site d'injection : Un érythème immédiat peut survenir au site d'injection. Douleur, prurit et gêne peuvent également survenir. Plus rarement chez les sujets très réactifs, vésicule, ulcération et nécrose peuvent apparaître.</p> <p>Réactions générales : Il a été rapporté de rares cas de réaction allergique systémique se manifestant par un rash cutané immédiat ou par une éruption généralisée dans les 24 heures après l'administration du produit.</p> <p>Exceptionnellement : réactions anaphylactiques.</p>	<p>Réactions au site d'injection : Un érythème immédiat peut survenir au site d'injection. Douleur, prurit et gêne peuvent également survenir. Plus rarement chez les sujets très réactifs, vésicule, ulcération et nécrose peuvent apparaître.</p> <p>Réactions générales : Il a été rapporté de rares cas de réaction allergique systémique se manifestant par un rash cutané immédiat ou par une éruption généralisée dans les 24 heures après l'administration du produit. Exceptionnellement : réactions anaphylactiques.</p> <p><u>Résumé du profil de tolérance</u> L'information sur la tolérance de TUBERTEST a été obtenue lors d'essais cliniques et dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation. Une induration au site d'injection de TUBERTEST est la réaction attendue pour un test positif.</p> <p><u>Liste des effets indésirables</u> Les effets indésirables rapportés sont classés selon la terminologie MedDRA (par classes de système d'organes et par fréquence): Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, ≥ 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Certains événements indésirables ont été spontanément rapportés lors de l'utilisation après la mise sur le marché de TUBERTEST. Comme ces événements ont été rapportés</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mise en conformité avec l'arrêté du 8 novembre 2012 modifiant l'arrêté du 6 mai 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-21 du code de la santé publique

Ampliation d'AMM - 02/03/2006	Ampliation d'AMM - 7/11/2017	Commentaires
	<p>volontairement à partir d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de manière fiable leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec la vaccination. Par conséquent, la fréquence de ces événements est classée comme "indéterminée".</p> <p><u>Affections du système immunitaire</u> Rare : hypersensibilité, réaction anaphylactique, oedème de Quincke, urticaire</p> <p><u>Affections du système nerveux</u> Fréquence indéterminée : présyncope, syncope</p> <p><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</u> Rare : stridor, dyspnée</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</u> Rare : rash, rash généralisé</p> <p><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u> Fréquent : au site d'injection : douleur, prurit, gêne Peu fréquent : - au site d'injection : Un : érythème ou rash cutané (sans induration), - au site d'injection : hémorragie et hématome. Très rare : - au site d'injection : vésicules, ulcération, nécrose, cicatrice. Fréquence indéterminée : fièvre</p> <p><u>Description d'effets indésirables particuliers</u> Des érythèmes ou rash cutanés (sans induration) au site d'injection ont été observés dans les 12 heures après l'administration du produit. Ces réactions n'indiquent pas une infection tuberculeuse. Les hématomes au site d'injection ont été observés jusqu'à 3 jours après l'administration du test. Des vésicules, ulcérations ou nécroses peuvent apparaître au site d'injection chez les sujets très réactifs. Des cicatrices peuvent persister suite à de fortes réactions positives.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u> La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.</p>	