

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
10 juillet 2013

INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface

B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 336 521 6 6)

Laboratoire ABBOTT PRODUCTS SAS

DCI	virus grippal inactivé à antigènes de surface
Code ATC (2012)	J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	« Prévention de la grippe »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date de l'AMM : 15 juin 1998 (procédure de reconnaissance mutuelle)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classement ATC	2012	
	J	Anti-infectieux à usage systémique
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BB	Vaccins antigrippaux
	J07BB02	Grippe, inactivé, virion fragmenté ou antigènes de surface

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/08/2007 (JO du 13/03/2009).

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis du 18/04/2007), la Commission a été saisie à trois reprises par la Direction générale de la santé et la Direction de la sécurité sociale pour rendre un avis suite à :

- l'harmonisation des recommandations du HCSP et de la liste des maladies qui justifient l'envoi de bons de vaccination gratuits par l'Assurance Maladie (avis du 6/04/2011) ;
- l'ajout des femmes enceintes (quel que soit le trimestre de la grossesse) et des personnes obèses ($IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$) à la liste des personnes éligibles à la vaccination grippale (avis du 7/11/2012) ;
- l'ajout des personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose à la liste des personnes éligibles à la vaccination grippale (avis du 12/06/2013).

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

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

INFLUVAC est indiqué chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données suivantes :

- quatre études ouvertes non comparatives, réalisées dans le cadre de l'actualisation annuelle des souches vaccinales tel que préconisé par les autorités compétentes. Dans chacune de ces études, INFLUVAC a satisfait aux critères d'immunogénicité requis par le CHMP (Comité européen des médicaments à usage humain)¹ pour l'évaluation des vaccins grippaux ;
- une revue de la littérature sur INFLUVAC², réalisée par une équipe universitaire. Cette revue fait état de 76 études cliniques réalisées entre 1982 et 2006 ayant évalué l'immunogénicité, l'efficacité protectrice ou la tolérance d'INFLUVAC, études publiées pour la plupart antérieurement à l'avis de renouvellement précédent. En raison des limites méthodologiques de cette revue (notamment absence d'un objectif clairement exposé, procédures de sélection des études non décrites, résultats des études non présentés), elle n'apporte pas d'élément pertinent sur l'immunogénicité ou l'efficacité d'INFLUVAC.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/05/2007 au 09/12/2011).

Par ailleurs, les vaccins grippaux utilisés pendant la campagne nationale de vaccination contre la grippe saisonnière 2010/2011 ont fait l'objet d'un suivi national de pharmacovigilance mis en place par l'Afssaps dès leur mise à disposition en septembre 2010, du fait de la présence dans leur composition de la souche pandémique A/H1N1 utilisée en 2009/2010.

Les résultats finaux de ce suivi ont été analysés par la Commission Nationale de Pharmacovigilance du 27 septembre 2011³. L'analyse des notifications spontanées colligées par le réseau des CRPV dans le cadre de cette surveillance des effets indésirables n'a identifié aucun signal particulier avec les vaccins antigrippaux saisonniers. Le suivi officiel de pharmacovigilance a été clos.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications mineures des rubriques « contre-indications », « mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « grossesse et allaitement » et « effets indésirables » du RCP sont intervenues (dernier rectificatif du 24 septembre 2012), modifications présentées dans le tableau en annexe.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

D'après les données de vente GERS (cumul mobile annuel avril 2013), 3 373 408 unités d'INFLUVAC ont été vendues en ville entre mai 2012 et avril 2013.

¹ 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.

² Zuccotti G.V. et coll. Influvac, a trivalent inactivated subunit influenza vaccine. Expert opinion Biol. Ther. 2011.

³ Compte rendu de la Commission Nationale de Pharmacovigilance du mardi 27 Septembre 2011(bilan des données de pharmacovigilance des vaccins antigrippaux saisonniers 2010-2011, p.15) .16/01/2012.

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis du 18/04/2007), les recommandations vaccinales du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatives à la prévention de la grippe saisonnière ont évolué, avec notamment un élargissement des populations ciblées par cette vaccination.

Selon le calendrier vaccinal 2013⁴, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes :

- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, 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 ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - 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) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ;
 - diabètes de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations 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 ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose (cf. avis du HCSP du 22 février 2013, www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20130222_vaccgrippesaisonmalhepchron.pdf) ;
- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- L'entourage familial des nourrissons 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

⁴ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. Disponible sur le site Internet du ministère de la Santé.

congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée.

- En milieu professionnel : professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

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 ».

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 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.

► Il s'agit d'un traitement préventif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

► Il existe de nombreuses alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe.

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

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par INFLUVAC 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 et dans les populations recommandées par le HCSP.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription.

Annexe

RCP en vigueur (dernier rectificatif le 24 septembre 2012)	Ancien RCP (version du 29 septembre 2006)
4.3. Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, ou à tout composant qui peut être présent à l'état de traces tels que les œufs (ovalbumine, protéines de poulet), le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium, le polysorbate 80 ou la gentamicine. La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.	4.3. Contre-indications Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients, aux œufs, aux protéines de poulet (INFLUVAC ne contient pas plus d'1 µg d'ovalbumine par dose), au formaldéhyde, au bromure de cétyltriméthylammonium, au polysorbate 80 ou à la gentamicine. La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. INFLUVAC ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire. La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante. Interférence avec les tests sérologiques : voir rubrique 4.5.	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Comme pour tous les vaccins injectables, il est recommandé de disposer d'un traitement médical approprié pour la prise en charge d'une éventuelle réaction anaphylactique suivant l'administration du vaccin. INFLUVAC ne doit en aucun cas être administré par voie intravasculaire. La réponse en anticorps chez les patients présentant une immunodépression congénitale ou acquise peut être insuffisante.
4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Les vaccins grippaux inactivés peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. Les données disponibles sur la sécurité sont plus importantes pour le deuxième et le troisième trimestre de la grossesse que pour le premier trimestre. Cependant, les données d'utilisation des vaccins grippaux inactivés dans le monde n'indiquent pas d'issues anormales pour le fœtus et la mère, attribuables au vaccin. Allaitement INFLUVAC peut être administré en cas d'allaitement. Fécondité Aucune donnée sur la fécondité n'est disponible	4.6 Grossesse et allaitement Grossesse Les données limitées relatives à la vaccination de la femme enceinte n'indiquent pas que des effets indésirables sur le fœtus ou la mère sont attribuables au vaccin. L'utilisation de ce vaccin peut être envisagée à partir du second trimestre de la grossesse. Pour les femmes enceintes présentant un risque élevé de complications associées à la grippe, l'administration du vaccin est recommandée quel que soit le stade de la grossesse. Allaitement Le vaccin peut être administré en cas d'allaitement.
4.8 Effets indésirables Événements indésirables observés au cours des essais cliniques La tolérance des vaccins grippaux trivalents inactivés est évaluée au cours d'essais cliniques en ouvert, non contrôlés, réalisés annuellement en conformité avec les exigences réglementaires, et incluant au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et au moins 50 personnes âgées de 61 ans et plus. L'évaluation de la tolérance est réalisée durant les 3 premiers jours suivant la vaccination.	4.8 Effets indésirables Événements indésirables observés au cours des essais cliniques : La tolérance des vaccins grippaux trivalents inactivés est évaluée au cours d'essais cliniques en ouvert, non contrôlés, réalisés annuellement en conformité avec les exigences réglementaires, et incluant au moins 50 adultes âgés de 18 à 60 ans et au moins 50 personnes âgées de 61 ans et plus. L'évaluation de la tolérance est réalisée durant

RCP en vigueur (dernier rectificatif le 24 septembre 2012)	Ancien RCP (version du 29 septembre 2006)																									
Les effets indésirables suivants ont été observés au cours des essais cliniques selon les fréquences suivantes: 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), y compris les cas isolés. <table><tr><th>Classe d'organes</th><th>Très fréquent</th><th>Fréquents</th><th>Peu fréquent</th><th>Rares</th></tr><tr><td>Affections du système nerveux</td><td></td><td>Céphalées*</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</td><td></td><td>Sueurs*</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Affections musculo-squelettiques et systémiques</td><td></td><td>Myalgies, arthralgies*</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</td><td></td><td>Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales: rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*</td><td></td><td></td></tr></table> *Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement. Evénements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation Les événements indésirables rapportés au cours de la surveillance après commercialisation, en plus de ceux déjà observés au cours des essais cliniques, sont les suivants: <u>Affections hématologiques et du système lymphatique:</u> Thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire. <u>Affections du système immunitaire:</u> Réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angioedème. <u>Affections du système nerveux:</u> Névrалgie, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré. <u>Affections vasculaires:</u> Vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas. <u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</u> Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique.	Classe d'organes	Très fréquent	Fréquents	Peu fréquent	Rares	Affections du système nerveux		Céphalées*			Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sueurs*			Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies, arthralgies*			Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales: rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*			les 3 premiers jours suivant la vaccination. Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes: • Evénements indésirables rapportés au cours des essais cliniques : - Fréquents (1/100 ; <1/10) Réactions locales : érythème, œdème, douleur, ecchymose, induration. Réactions générales : fièvre, malaise, frissons, asthénie, céphalées, sueurs, myalgies, arthralgies. Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement. • Au cours de la surveillance après commercialisation, les événements indésirables suivants ont également été rapportés : - Peu fréquent (1/1 000; <1/100) Réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique. - Rares (1/10 000 ; <1/1 000) Névrалgie, paresthésie, convulsions, thrombocytopénie transitoire. Des réactions allergiques conduisant, dans de rares cas, à un choc ont été rapportés.
Classe d'organes	Très fréquent	Fréquents	Peu fréquent	Rares																						
Affections du système nerveux		Céphalées*																								
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sueurs*																								
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies, arthralgies*																								
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales: rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*																								