



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

19 juillet 2017

virus grippal inactivé à antigènes de surface

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 MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« 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 les recommandations officielles »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 15 juin 1998 (procédure de reconnaissance mutuelle)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet.	
Classification ATC	2017 J J07 J07B J07BB J07BB02	Anti-infectieux à usage systémique Vaccins Vaccins viraux Vaccins antigrippaux Vaccin grippal inactivé, à virions fragmentés ou à antigènes de surface

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie (avec aiguille) réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/08/2012 par tacite reconduction.

Dans son dernier avis de renouvellement datant du 10/07/2013, la Commission a considéré que le SMR de INFLUVAC était important dans l'indication de l'AMM et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

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 et modifications de RCP

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a présenté deux méta-analyses Cochrane :

- Une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des vaccins grippaux chez l'adulte en bonne santé (population générale)¹.
- Une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des vaccins grippaux chez les personnes âgées et à risque².

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/05/2011 au 30/10/2016).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP, portant notamment sur les rubriques « mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « effets indésirables » sont intervenues. Une mention du risque des réactions anxieuses ou liées au stress a ainsi été ajoutée (cf. tableau face-face 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 4 217 000 unités d'INFLUVAC ont été vendues en France entre juillet 2015 et juin 2016.

Selon les données de vente IMS-LMPSO (cumul mobile annuel octobre 2016), il s'agit du vaccin grippal le plus vendu en France pour la saison 2015/2016 (52% des ventes).

04.4 Stratégie thérapeutique

Depuis le dernier renouvellement d'inscription (avis du 10/07/2013), les recommandations vaccinales du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatives à la prévention de la grippe saisonnière n'ont pas été modifiées.

Selon le calendrier vaccinal 2017³, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes :

- 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

¹ Demicheli V1, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev. 2014 Mar 13;(3):CD001269.

² Beyer WE1, McElhaney J, Smith DJ, Monto AS, Nguyen-Van-Tam JS, Osterhaus AD. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. Vaccine. 2013 Dec 5;31(50):6030-3.

³ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf

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, hyperréactivité 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, thalasso-drépanocytose ;
- diabète 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), excepte 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 cirrhose⁴ ;
- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/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 leur âge ;
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse⁵ ;
- L'entourage 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 congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de 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 ».

⁴ Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. 22 février 2012.

⁵ 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

⁶ Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 3. Art. No.: CD001269. DOI: 10.1002/14651858.CD001269.pub5.

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 DATE 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 médicament à visée préventive.
- ▮ Son 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 et dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

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 Haut Conseil de la santé publique.

▮ Taux de remboursement proposé : 65 %

▮ Conditionnement :

Il est adapté aux conditions de prescription.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP D'INFLUVAC APPROUVE LORS DU DERNIER RENOUVELLEMENT EN 2012 VS RCP ACTUEL

RCP approuvé lors du dernier renouvellement en 2012	RCP actuel
<u>Section 4.2 : Posologie et mode d'administration</u> <u>Posologie</u> Adultes : 0,5 ml. <u>Population pédiatrique</u> Enfants de plus de 36 mois : 0,5 ml. Enfants de 6 mois à 35 mois : les données cliniques sont limitées. Une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml peut être utilisée. La dose administrée doit être conforme aux recommandations nationales en vigueur. [...]	<u>Section 4.2: Posologie et mode d'administration</u> <u>Posologie</u> Adultes : 0,5 ml. <u>Population pédiatrique</u> Enfants de plus de 36 mois : 0,5 ml. Enfants de 6 mois à 35 mois : les données cliniques sont limitées. Une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml peut être utilisée. Pour des instructions détaillées concernant l'administration d'une dose de 0,25 ml ou 0,5 ml, voir rubrique 6.6. La dose administrée doit être conforme aux recommandations nationales en vigueur. [...]
<u>Section 4.3 : Contre-indications</u> 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.	<u>Section 4.3 : Contre-indications</u> Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 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.
<u>Section 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> 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.	<u>Section 4.4 : Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</u> 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. Des réactions anxieuses, y compris des réactions vasovagales (syncopes), de l'hyperventilation ou des réactions de stress, peuvent survenir après, voire même avant, la vaccination comme réaction psychogène à l'injection par une aiguille. Ceci peut s'accompagner de plusieurs signes

[...]

Section 4.8 : Effets indésirables

Événements indésirables observés au cours des essais cliniques

[...]

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, <1/100) ; très rare (1<1/10 000), y compris les cas isolés.

Classe d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 ; <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 ; <1/100)	Rares (≥1/10 000, <1/100)	Très rare (1<1/10 000)
Affections du système nerveux		Céphalées*			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Sueurs*			
Affections musculaires et systémiques		Myalgies, arthralgies*			

neurologiques comme un trouble transitoire de la vision, des paresthésies et des mouvements tonico-cloniques des membres durant la phase de récupération. Il est important que des mesures soient mises en place afin d'éviter des blessures en cas d'évanouissement.

[...]

Section 4.8 : Effets indésirables

Événements indésirables observés au cours des essais cliniques

[...]

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).

Classe d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100 ; <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000 ; <1/100)
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*	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fièvre, malaise, frissons, fatigue. Réactions locales : rougeur, gonflement, douleur, ecchymose, induration*				*Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement.
*Ces réactions disparaissent généralement après 1 ou 2 jours sans traitement. [...]						[...] <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.