

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
20 mai 2015****FLUARIXTETRA, suspension injectable en seringue préremplie.
Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté****B/1 seringue préremplie (CIP : 34009 274 425 9 9)****B/1 seringue préremplie avec aiguille sertie (CIP : 34009 274 426 5 0)**

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté
Code ATC (2015)	J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« FLUARIXTETRA est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin. L'utilisation de FLUARIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles. »

SMR	<u>Important</u> dans la prévention de la grippe chez les sujets à partir de 3 ans, uniquement dans les populations pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique.
ASMR	FLUARIXTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Comme les autres vaccins grippaux pouvant être administrés chez les sujets de 3 ans et plus, FLUARIXTETRA, vaccin tétravalent inactivé injectable, peut être utilisé chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure décentralisée)	Date initiale : 19/06/2013 (Etat membre de référence : Allemagne) L'AMM est associée à un PGR. Lors de la d'évaluation européenne de la demande d'AMM, il a été demandé au laboratoire titulaire de transmettre les résultats de 5 études cliniques (cf. paragraphe 10.5 de l'avis).
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet

Classification ATC	2015 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BB Vaccins antigrippaux J07BB02 Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface
--------------------	--

02 CONTEXTE

Examen de la première demande d'inscription de la spécialité FLUARIXTETRA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

FLUARIXTETRA est un vaccin grippal tétravalent, premier vaccin tétravalent inactivé injectable qui vise à être commercialisé en France. Ce vaccin est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans.

FLUARIXTETRA est un vaccin grippal inactivé à virion fragmenté contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B, soit une souche de virus B supplémentaire par rapport aux vaccins grippaux trivalents injectables inactivés disponibles actuellement. La formulation trivalente de ce vaccin, FLUARIX, est disponible depuis 1999 et à la différence du vaccin tétravalent est autorisé à partir de 6 mois

A noter qu'un autre vaccin grippal tétravalent est autorisé en France, le vaccin FLUENZ TETRA. A la différence de FLUARIXTETRA, FLUENZ TETRA est un vaccin vivant, qui s'administre par voie nasale et uniquement indiqué chez les enfants et adolescents entre l'âge de 2 et 17 ans. Ce vaccin vivant, qui n'est pas encore commercialisé, est actuellement en cours d'évaluation par la Commission de la transparence.

En France, la stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande ainsi que soient vaccinés (calendrier vaccinal 2015)¹ :

¹ Calendrier vaccinal 2015. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_2015.pdf

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les populations particulières suivantes :
 - les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes;
 - les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
 - les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40kg/m² ;
 - les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge ;
 - l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis.
- 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).

Le HCSP a émis en mai 2014 un avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin FLUARIXTETRA² dans lequel il estime que « le vaccin FLUARIXTETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 3 ans) et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès. Toutefois, dans l'état actuel des données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France et en l'absence de données d'efficacité clinique, il n'existe pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation du vaccin FLUARIXTETRA par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle. »

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« FLUARIXTETRA est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin.

L'utilisation de FLUARIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles.

La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée car l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre.»

04 POSOLOGIE

« Posologie :

Adultes : une dose de 0,5ml.

² Avis du HCSP du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA.

Population pédiatrique

Enfants à partir de 36 mois : une dose de 0,5ml.

Pour les enfants de moins de 9 ans, n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Enfants de moins de 3 ans : la sécurité et l'efficacité de FLUARIXTETRA chez les enfants de moins de 3 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration :

Administer par voie intramusculaire. »

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Le RCP stipule que « Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Si FLUARIXTETRA doit être administré en même temps que d'autres vaccins injectables, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

La grippe est une infection respiratoire aiguë causée par le virus Influenza, qui se transmet principalement de personne à personne par voie aérienne. Les symptômes apparaissent souvent de manière brutale et comprennent notamment fièvre, fatigue, courbatures, maux de tête et rhinorrhée. La plupart des sujets atteints guérissent en une à deux semaines sans traitement médical, pouvant laisser persister une fatigue et une toux pendant plusieurs semaines. La grippe peut néanmoins entraîner des complications graves, dues au virus lui-même ou aux surinfections bactériennes qu'ils peuvent engendrer, en particulier chez les sujets à risque (personnes âgées ou sujets fragilisés par une pathologie chronique sous-jacente). De nombreux autres agents infectieux, viraux ou non, occasionnent un tableau clinique d'aspect grippal, de sorte que la confirmation d'une grippe repose sur le diagnostic virologique.

Dans les pays tempérés, la grippe se manifeste le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières. En France métropolitaine, sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, les réseaux qui surveillent la grippe estiment qu'entre 788 000 et 4,6 millions de personnes consultent pour syndrome grippal lors d'une épidémie de grippe. En moyenne, 2,5 millions de personnes seraient concernées chaque année, dont près de 50 % âgées de moins de 18 ans. En France, la mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés².

Il existe trois types de virus grippaux : les virus de type A et B qui sont à l'origine des épidémies saisonnières, et le virus C qui n'occasionne que des cas sporadiques. Ces virus possèdent à la surface de leur enveloppe deux glycoprotéines antigéniques : l'hémagglutinine (H), qui permet au virus de s'attacher aux cellules respiratoires à infecter, et la neuraminidase (N), qui permet la libération des virions néoformés lors de leur sortie par bourgeonnement de la cellule infectée.

L'hémagglutinine est très immunogène et induit la production d'anticorps neutralisants protecteurs contre l'infection. La neuraminidase est moins immunogène et induit des anticorps non neutralisants jouant un rôle sur les symptômes cliniques de la grippe sans inhiber l'infection biologique. Jusqu'à récemment, un corrélât de protection contre la grippe fondé sur le titrage des anticorps sériques inhibant l'hémagglutinine (IHA) était généralement admis pour les vaccins grippaux inactivés injectables. En effet, d'après des études menées chez des adultes en bonne santé, il a longtemps été accepté qu'un titre en anticorps IHA de 1:40 conférait une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50%. Toutefois, ceci est remis en cause par des données plus récentes qui montrent que ces corrélats pouvaient varier en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin).

Les virus grippaux se caractérisent par une grande variabilité génétique leur permettant d'évoluer rapidement. Cette évolution peut s'opérer par deux mécanismes :

- soit par glissements antigéniques ("drift") lors des épidémies saisonnières : il s'agit de modifications mineures des protéines de surface du virus. Ce mécanisme détermine l'apparition de nouveaux variants au sein d'un sous-type qui restent proches des précédents ;
- soit par cassure antigénique ("shift") : ce phénomène exceptionnel ne concerne que les virus de type A. Il aboutit à l'apparition de nouveaux sous-types par modifications majeures des protéines de surface et est à l'origine des pandémies.

La vaccination reste le principal outil pour prévenir la grippe et sa propagation, l'objectif étant avant tout de réduire le risque de décès et de complications graves chez les personnes à risque ciblées par les recommandations vaccinales. L'efficacité du vaccin dépend notamment de l'état immunitaire du sujet et du degré de similitude entre les souches vaccinales et les souches en circulation. L'instabilité génétique des virus grippaux impose un ajustement chaque saison de la composition du vaccin, selon les recommandations de l'OMS, et par conséquent une revaccination.

Seuls des vaccins trivalents inactivés (VTI) et administrables par voie injectable sont actuellement disponibles en France. Depuis plusieurs décennies, les trois souches de virus grippal incluses aux vaccins sont :

- deux souches de virus A : A/H1N1 et A/H3N2 ;
- une souche de type B : lignée Yamagata ou lignée Victoria selon les saisons.

Tous les vaccins disponibles peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois.

FLUARIXTETRA est un vaccin tétravalent : à la composition des vaccins trivalents s'ajoute une seconde souche B, de sorte que les deux lignées circulantes, Yamagata et Victoria, soient présentes. A la différence des VTI disponibles, ce vaccin n'est indiqué qu'à partir de 3 ans.

Depuis 1985 deux lignées de virus grippal B (B/Victoria et B/Yamagata) circulent alternativement ou concomitamment pendant les saisons épidémiques, comme le mentionne le Haut Conseil de la santé publique (HCSP). De fait, la composition vaccinale incluant une seule souche de virus grippal de type B peut ne pas être en adéquation avec la souche circulante. Ces deux lignées sont différentes sur le plan génétique et antigénique et continuent à évoluer pour leur propre compte, ce qui rend de plus en plus aléatoire la possibilité d'une immunité croisée. Ces constatations ont amené l'OMS à recommander, depuis la saison 2013-2014, l'inclusion dans le vaccin grippal saisonnier des deux souches de virus de type B circulantes.

Des données épidémiologiques et virologiques permettant d'apprécier le poids de la grippe de type B en France métropolitaine sont présentées dans les avis du HCSP relatifs à l'utilisation des vaccins grippaux tétravalents^{2,3}. Sur la base des données issues des différents réseaux de surveillance épidémiologiques de la grippe, le HCSP note qu'au cours des 11 dernières saisons grippales (2003-2004 à 2013-2014) :

- le virus B a été moins souvent détecté que le virus A parmi les consultants pour syndromes grippaux en médecine ambulatoire. La part du virus B parmi les virus isolés a été en moyenne de 22 % (médiane de 9%) ;
- le virus B a dominé uniquement lors de deux saisons et n'a pas circulé au cours de 4 saisons ;
- la corrélation entre l'augmentation du nombre de virus B et celle du nombre de consultations pour syndrome grippal semble faible alors qu'elle paraît plus élevée pour le virus A ;
- une inadéquation de lignée entre la souche de virus B circulante et la souche vaccinale a été observée pour 3 des 7 saisons où le virus B circulait, sans répercussion apparente sur le nombre de consultations ;

³ HCSP. Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FLUENZ TETRA. 10 juillet 2014 (Mis en ligne le 05/08/2014).

- sur ces 11 dernières saisons grippales, la distribution par classe d'âge montre une proportion de virus B plus importante que pour les virus A chez les 5-14 ans (40 % versus 29 %) et moindre chez les 15-64 ans (34 % versus 43 %).

Concernant les cas graves admis en réanimation et les décès liés à la grippe survenus depuis 2009 (cf. tableau 1), le HCSP note :

- une surreprésentation des enfants de moins de 2 ans parmi les cas graves si l'on compare leur distribution à celle observée en population générale, quel que soit le virus à l'origine de l'infection ;
- la part des personnes sans facteur de risque est plus importante parmi celles infectées par les virus B et A(H1N1)pdm09 que parmi celles infectées par les virus A(H3N2) ;
- la part des enfants âgés de 2 à 8 ans dans les cas graves liés au virus de type B qui semble plus élevée que celle des cas graves liés aux virus A(H3N2) et A(H1N1), de même pour les décès, mais les faibles tailles d'échantillon ne permettent pas de conclure.

Au total, d'après les données observées en France depuis 11 ans, la part du virus B dans les formes graves est moindre et il n'existe pas de population à risque de grippe B clairement définie.

Tableau 1. Caractéristiques des cas graves admis en réanimation et des cas graves décédés de grippe depuis 2009 en France métropolitaine.

	Cas graves admis en réanimation depuis 2009			Cas graves décédés		
	B	A(H1N1) pdm2009	A(H3N2)	B	A(H1N1) pdm2009	A(H3N2)
Nombre de cas (%)	2 378			457		
	342 (14%)	1 802 (76%)	234 (10%)	56 (12%)	357 (78%)	44 (10%)
Classe d'âge (% de la population générale)						
< 2 ans (2%)	6%	5%	8%	0%	2%	0%
2-8 ans (9%)	10%	4%	7%	11%	2%	2%
9-17 ans (11%)	5%	5%	1%	7%	3%	2%
18-64 ans (60%)	47%	73%	32%	52%	72%	27%
65 ans et plus (18%)	33%	13%	51%	30%	21%	68%
Facteurs de risque de complication						
Aucun	30%	29%	18%	23%	20%	5%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	3%	1%	0%	2%	0%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	4%	9%	2%	5%	6%	2%
Autres cibles de la vaccination	66%	59%	79%	71%	72%	93%
Gravité						
SDRA*	44%	55%	44%	84%	81%	68%
Ecmo*	7%	9%	1%	18%	19%	0%
Ventilation mécanique	62%	64%	63%	91%	89%	73%
Décès	16%	22%	19%			

* SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; Ecmo : Oxygénation par membrane extracorporelle.

Grâce aux différents réseaux de surveillance, il a également été possible d'observer les circulations respectives des deux lignées de grippe B en France au cours des 16 saisons hivernales couvrant la période de 1998 à 2014. Ainsi, c'est seulement au cours de deux hivers qu'il a été constaté à la fois une inadéquation de la lignée vaccinale et une circulation significative du virus B, tandis qu'au cours de deux saisons, l'inadéquation n'a pas été liée à un changement de lignée mais à une souche variante de la même lignée.

Ainsi, au vu de ces différentes données épidémiologiques et virologiques, le HCSP conclut dans son avis FLUARIXTETRA que « ***l'impact en santé publique de l'ajout d'une seconde souche de virus influenza B n'est pas démontré dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement le virus grippal dominant. De plus, lorsque cela est le cas, cette circulation n'est pas associée à une augmentation des recours aux soins, le virus B apparaissant notamment moins impliqué que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour deux saisons sur 16, alors que pour deux saisons, l'inadéquation n'était pas liée à un changement de lignée dominant mais à une souche variante de la même lignée*** ».

Il est à noter qu'un autre vaccin grippal tétravalent (FLUENZ TETRA), administré par voie nasale et contenant des virus vivants atténués, a obtenu une AMM européenne en décembre 2013. A la différence de FLUARIX/TETRA, ce vaccin n'est indiqué qu'en population pédiatrique, à partir de l'âge de 2 ans. Ce vaccin n'est pas commercialisé en France à ce jour (en cours d'évaluation par la Commission de la transparence).

07 COMPARETEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Actuellement, seuls des vaccins contre la grippe trivalents sont commercialisés, tous administrés par voie injectable et inactivés.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
FLUARIX (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. Indiqués chez l'adulte et chez l'enfant <u>à partir de 6 mois</u> .	Important	Oui
AGRIPPAL (vaccin grippal inactivé, antigènes de surface) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SRL			
IMMUGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) PIERRE FABRE MEDICAMENT			
INFLUVAC (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) ABBOTT PRODUCTS SAS			
VAXIGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR			
FLUENZ TETRA (Vaccin grippal <u>nasal</u> vivant atténué) ASTRA ZENECA	Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.	<i>En cours d'évaluation par la Commission de la transparence (non commercialisé)</i>	

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui (date de début)/Non/ Evaluation en cours	Périmètre et conditions particulières
Allemagne	Oui	2014 : utilisation préférentielle chez les voyageurs de 60 ans et plus, avec des co-morbidités ou un système immunitaire affaibli.
Royaume-Uni	Oui	2014 : utilisation préférentielle chez : - Les personnes âgées de 65 ans et plus, groupes à risques (personnes atteintes d'une affection chronique), femmes enceintes ; - Les enfants et adolescents de 3 à 17 ans.
Etats-Unis	Oui	2013
Italie	Evaluation en cours	-
Belgique	Evaluation en cours	-
Luxembourg	Evaluation en cours	-

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du vaccin tétravalent injectable FLUARIXTETRA a reposé sur la comparaison, en termes de réponse immunitaire, à deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant une souche B/Yamagata, l'autre une souche B/Victoria.

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a ainsi déposé les données d'immunogénicité et de tolérance suivantes :

- Deux études de phase III ayant comparé FLUARIXTETRA à deux vaccins grippaux trivalents FLUARIX (l'un contenant la souche B recommandée pour la saison en cours, l'autre contenant la souche B non incluse dans le vaccin saisonnier), l'une chez l'adulte (D-QIV-008⁴) et l'autre chez l'enfant et l'adolescent âgé de 3 à 17 ans (D-QIV-003⁵).
- Deux études support de phase I/II d'immunogénicité, l'une chez l'enfant⁶ et l'autre chez l'adulte⁷, qui ne seront pas détaillées dans cet avis.

Aucune étude ayant évalué l'efficacité protectrice de FLUARIXTETRA n'a été réalisée.

⁴ Kieninger D, Sheldon E, Lin WY, Yu CJ *et al.* Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged ≥18 years. *BMC Infect Dis* 2013;13:1-13.

⁵ Domachowske JB, Pankow-Culot H, Bautista M *et al.* A Randomized Trial of Candidate Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine versus Trivalent Influenza Vaccines in Children Aged 3–17 Years. *J Infect Dis* 2013 ;207:1878-87.

⁶ Rodriguez Weber MA, Claeys C, Aranza Doniz C *et al.* Immunogenicity and Safety of Inactivated Quadrivalent and Trivalent Influenza Vaccines in Children 18-47 months of age. *Ped Infect Dis J* 2014;33:1262-9.

⁷ Beran J, Peeters M, Dewé W *et al.* Immunogenicity and safety of quadrivalent versus trivalent inactivated influenza vaccine: a randomized, controlled trial in adults. *BMC Infect Dis* 2013;224:1-10.

Le laboratoire a également déposé les données d'une étude de phase IV ayant évalué l'efficacité protectrice de la formulation trivalente FLUARIX versus placebo chez des adultes âgés de 18 à 64 ans, étude également déposée dans le cadre de la demande d'AMM.

09.1 Données d'immunogénicité

9.1.1 Critères d'évaluation de la réponse immunitaire de FLUARIXTETRA dans les études cliniques

Pour l'ensemble des études cliniques menées avec FLUARIXTETRA, l'immunogénicité a été évaluée au travers de la mesure des anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA).

L'interprétation des résultats a été réalisée conformément aux critères établis par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour l'obtention d'une AMM pour un vaccin grippal inactivé⁸ (cf. tableau 2). En l'absence de critères spécifiques définis chez l'enfant, les critères de l'EMA pour l'adulte de 18-60 ans ont été appliqués pour l'évaluation de FLUARIXTETRA dans les populations pédiatriques.

Tableau 2. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA (CHMP)

	Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)
Taux de séroprotection ^a	> 70%	> 60%
Taux de séroconversion ^b	> 40%	> 30%
Facteur de séroconversion ^c	> 2,5	> 2,0

^a Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est $\geq 1:40$

^b Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination $< 1:10$, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est $\geq 1:40$. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination $\geq 1:10$, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4.

^c Rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre la pré- et la post-vaccination

A noter que de nouvelles recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux sont actuellement en cours de rédaction par l'EMA. D'après la version non finalisée de ces recommandations⁹ consultables en ligne, la mesure des taux de séroprotection ne devrait plus faire partie des données obligatoires à soumettre pour l'évaluation de l'immunogénicité d'un vaccin grippal. En effet, pour les vaccins grippaux à virus inactivé, il a longtemps été accepté qu'un titre en anticorps IHA de 1:40 conférerait une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50%, et ce d'après des études menées chez des adultes en bonne santé. Toutefois ceci est remis en cause par des données plus récentes qui montrent que ces corrélats pourraient varier en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin). Dans ses recommandations en cours de rédaction, l'EMA estime que davantage d'études sont nécessaires pour mieux définir et valider des corrélats de protection.

⁸ 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 (EMEA). 12 mars 1997.

⁹ EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. Draft. 25/07/2014. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. Consulté le 02/04/2015.

9.1.2 Etude chez l'enfant et l'adolescent de 3 à 17 ans (D-QIV-003)

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA par rapport à celle induite par un vaccin trivalent injectable, chez des enfants âgés de 3 à 17 ans.

Cette étude prévoyait également d'évaluer FLUARIXTETRA dans un sous-groupe d'enfants âgés de 6 mois à 35 mois, de façon non comparative. Cette population n'ayant pas été retenue par l'AMM, ces données ne seront pas décrites.

Etude D-QIV-003	
Méthode	<p>Etude de non-infériorité de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée.</p> <p>Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2010/2011, dans 55 centres (Etats-Unis, France, République Tchèque, Allemagne, Philippines).</p>
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants âgés de 3 à 17 ans (pour les centres en dehors des USA, les enfants âgés entre 6 mois et 3 ans pouvaient être inclus afin de réaliser des analyses à visée exploratoire) ; • En bonne santé ou ayant une maladie chronique stable.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Administration d'un vaccin grippal dans les 6 mois précédant l'inclusion ; • Administration d'un médicament modifiant l'immunité ou d'immunoglobulines ou de tout autre produit sanguin dans les 3 mois précédant l'inclusion ; • Pathologie pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale, aigüe ou chronique ; • Immunodépression ; • Antécédent de syndrome de Guillain-Barré après vaccination par un vaccin grippal inactivé.
Groupes de traitement	<p>Les sujets étaient randomisés dans l'un des groupes (1 :1 :1) de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLUARIXTETRA ; • FLUARIX (TIV-1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria, recommandée pour la saison grippale en cours ; • FLUARIX (TIV-2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata. <p>Les sujets étaient stratifiés selon leur âge pour recevoir :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujets âgés de 9 à 17 ans : 1 dose à J0 ; • Sujets âgés de 3 à 8 ans et selon le statut vaccinal contre la grippe à la saison précédente : <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 dose à J0 pour les enfants précédemment vaccinés ; ○ 2 doses à J0 et J28 pour les enfants non vaccinés. <p>Les enfants préalablement vaccinés étaient définis comme ayant reçu :</p> <ul style="list-style-type: none"> - au moins une dose du vaccin monovalent du virus de la grippe de type A(H1N1)2009 durant la saison 2009/10 (ou ayant eu une infection A/H1N1 virologiquement confirmée), • et au moins deux doses de vaccin contre la grippe saisonnière séparées d'au moins un mois durant la saison 2009/10 ou au moins une dose de vaccin contre la grippe saisonnière dans une saison précédant la saison 2009/10. <p>Les enfants préalablement « non vaccinés » étaient définis comme :</p> <ul style="list-style-type: none"> • n'ayant pas reçu de vaccin monovalent contre la grippe A (H1N1) 2009 durant la saison 2009/10 (ou n'ayant pas eu d'infection H1N1 virologiquement confirmée), • et n'ayant pas reçu de vaccin contre la grippe saisonnière dans le passé ou n'ayant reçu qu'une seule dose de vaccin contre la grippe saisonnière pour la première fois durant la saison 2009/10.
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA contre chacune des 4 souches de virus, mesurée à J28 de la vaccination; • Taux de séroconversion (anticorps IHA), mesurés à J28 de la vaccination.
Analyses statistiques	<p>L'hypothèse de non-infériorité de FLUARIXTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des

	<p>MGT entre les groupes (comparateur / FLUARIXTETRA) était < 1,5 ;</p> <ul style="list-style-type: none"> et la limite supérieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (comparateur - FLUARIXTETRA) était < 10 %. <p>L'hypothèse de supériorité de FLUARIXTETRA pour la souche B additionnelle était validée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> la limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT (FLUARIXTETRA/comparateur) était > 1,0 ; et la limite inférieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (FLUARIXTETRA - comparateur) était > 0 %.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT fixée à 1,5, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 750 par groupe de traitement pour démontrer la non-infériorité de FLUARIXTETRA en termes de rapport des MGT (RMGT) et de taux de séroconversion avec une puissance d'au moins 90 %.
Populations d'analyse	<p><u>Population ATP immunogénicité (According To Protocol)</u>: ensemble des sujets évalués conformément au protocole pour lesquels des résultats d'immunogénicité étaient disponibles après vaccination pour au moins un des antigènes contenus dans le vaccin.</p> <p><u>Population TVC (Total Vaccinated Cohort)</u> : ensemble des sujets avec des données d'immunogénicité disponibles.</p> <p>L'analyse principale a porté sur la population ATP.</p> <p>Une analyse secondaire devait être réalisée sur la population TVC si plus de 5 % des sujets inclus ne répondaient pas aux critères d'éligibilité de la population ATP.</p>

Résultats

Au total 2 750 enfants et adolescents âgés entre 3 et 17 ans ont été randomisés dans l'un des 3 groupes de traitement.

L'âge moyen des sujets inclus était de 8 ans. Les MGT en anticorps IHA étaient comparables entre les différents groupes. Parmi les enfants âgés de 3 à 8 ans seuls 16% l'avaient été.

Critères de jugement principaux

L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population « ATP immunogénicité », ayant inclus près de 88 % (2 408/2 705) des sujets randomisés.

La réponse immunitaire post-vaccination à FLUARIXTETRA a été non-inférieure à celle des vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps (borne supérieure de l'IC à 95 % du rapport des MGT < 1,5) et de taux de séroconversion (borne supérieure de l'IC à 95 % de la différence < 10 %) pour les souches virales communes aux vaccins. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Plus de 5 % des sujets inclus ne répondant pas aux critères de la population ATP, une analyse secondaire prévue au protocole a été réalisée sur la population TVC. Les résultats de cette analyse ont conforté les résultats de l'analyse principale, en démontrant la non-infériorité de FLUARIXTETRA par rapport aux vaccins trivalents en termes de taux de séroconversion et de MGT en anticorps IHA.

Tableau 3. Etude D-QIV-003 : MGT en anticorps IHA et taux de séroconversion mesurés 28 jours après la vaccination chez les sujets âgés de 3 à 17 ans (population ATP immunogénicité)

Souche	FLUARIXTETRA			Comparateurs ^a			Ratio MGT ajustées		Différence TSC	
	N	MGT ^b ajustées	TSC ^c	N	MGT ajustées	TSC	Ratio	IC 95%	Différence	IC 95%
A/H1N1	790	398,4	91,4%	1618	423,6	90,7%	1,06	0,98 ; 1,15	-0,66%	-2,99 ; 1,86
A/H3N2	790	232,9	72,3%	1618	228,7	71,3%	0,98	0,92 ; 1,05	-1,02%	-4,78 ; 2,86
B/Victoria	790	245,4	70,0%	818	245,4	68,5%	1,00	0,92 ; 1,09	-1,54%	-6,05 ; 2,98
B/Yamagata	790	581,1	72,5%	800	635,3	70,8%	1,09	1,01 ; 1,18	-1,78%	-6,21 ; 2,65

^a Comparateurs : données combinées des groupes TIV-1 B/Victoria et TIV-2 B/Yamagata pour les souches A/H1N1 et A/H3N2 ; TIV-2 pour la souche B/Yamagata et TIV-1 pour la souche B/Victoria.

^b MGT ajustées sur les titres en anticorps à l'inclusion.

^c TSC = taux de séroconversion.

La réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA a été supérieure à celle induite par le vaccin trivalent pour la souche B non incluse dans le vaccin trivalent. Contre cette souche B non commune à FLUARIXTETRA et aux vaccins comparateurs, il a été observé :

- groupe VTI contenant la souche B/Victoria : MGT en anticorps contre la souche B/Yamagata de 224,6 versus 572,4 avec FLUARIXTETRA, et taux de séroconversion de 37,0% versus 72,5% ;
- groupe VTI contenant la souche B/Yamagata : MGT en anticorps contre la souche B/Victoria de 86,9 versus 249,2 avec FLUARIXTETRA, et taux de séroconversion de 29,6% versus 70,0%.

Résultats en sous-groupes

Aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour comparer la réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA et FLUARIX en fonction de l'âge des sujets ou des antécédents de vaccination grippale. Les données descriptives disponibles, difficilement interprétables, ne seront pas décrites.

9.1.3 Etude chez l'adulte (D-QIV-008)

L'objectif de cette étude était de comparer l'immunogénicité de FLUARIXTETRA versus deux vaccins trivalents injectables chez des sujets âgés de plus de 18 ans.

Etude D-QIV-008	
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en aveugle partiel ¹⁰ , contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2010/2011, dans 43 centres (Etats-Unis, Europe, Asie).
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets âgés de 18 ans ou plus ; • En bonne santé ou ayant une maladie chronique bien contrôlée.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Administration d'un vaccin grippal dans les 6 mois précédant l'inclusion ; • Traitement modifiant l'immunité ; • Anomalie fonctionnelle significative pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale ; • Immunodépression.

¹⁰ L'étude était en double aveugle sauf pour le groupe TIV-2, en ouvert, pour permettre aux sujets de ce groupe de recevoir à partir de J21 un vaccin contre la grippe contenant les souches recommandées par l'OMS.

Groupes de traitement	<p>Les sujets étaient randomisés dans l'un des 5 groupes (5:5:5:5:3) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLUARIXTETRA (3 groupes correspondant à 3 lots de vaccins) ; • FLUARIX (TIV-1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria, recommandée pour la saison grippale ; • FLUARIX (TIV-2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata. <p>Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur âge : 18-64 ans et ≥ 65 ans.</p>
Critères de jugement principaux	<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des 4 souches de virus, mesurée à J21 de la vaccination ; • Taux de séroconversion (anticorps IHA), mesurés à J21 de la vaccination.
Populations d'analyse	<p><u>Population ATP immunogénicité (According To Protocol)</u>: ensemble des sujets évalués conformément au protocole pour lesquels des résultats d'immunogénicité étaient disponibles après vaccination pour au moins un des antigènes contenus dans le vaccin.</p> <p><u>Population TVC (Total Vaccinated Cohort)</u> : ensemble des sujets avec des données d'immunogénicité disponibles.</p> <p>L'analyse principale a porté sur un sous-groupe de la population ATP immunogénicité.</p> <p>Une analyse secondaire devait être réalisée sur la population TVC si plus de 5 % des sujets inclus ne répondaient pas aux critères d'éligibilité de la population ATP</p>
Analyses statistiques	<p>L'hypothèse de non-infériorité de FLUARIXTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (comparateur / FLUARIXTETRA) était < 1,5 ; • et la limite supérieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (comparateur - FLUARIXTETRA) était < 10 %. <p>L'hypothèse de supériorité de FLUARIXTETRA pour la souche B non commune était validée si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • la limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT (FLUARIXTETRA/comparateur) était > 1,0 ; • et la limite inférieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (FLUARIXTETRA - comparateur) était > 0 %.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT égale à 1,5 et celle de la différence des taux de séroconversion à 10%, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 570 par groupe de traitement pour obtenir une puissance d'au moins 90%.</p>

Résultats

Au total, l'immunogénicité a été évaluée chez 2 951 sujets (population ATP immunogénicité) : 1 809 dans un groupe FLUARIXTETRA, 608 dans le groupe FLUARIX-B/Victoria et 534 dans le groupe FLUARIX-B/Victoria.

Les sujets étaient âgés en moyenne de 57,4 ans dans l'ensemble de la population et de 72,3 dans la strate ≥ 65 ans. Près de 50% des sujets inclus étaient âgés d'au moins 65 ans et les plus de 75 ans représentaient près de 15 %.

Environ 70% des sujets inclus avaient été vaccinés contre la grippe lors de la saison précédente en 2009/2010.

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4. Etude D-QIV-008 : MGT en anticorps IHA et taux de séroconversion mesurés 28 jours après la vaccination chez les sujets de plus de 18 ans (population ATP immunogénicité)

Souche	FLUARIXTETRA			Comparateurs ^a			Ratio MGT ajustées		Différence TSC	
	N	MGT ^b ajustées	TSC ^c	N	MGT ajustées	TSC	Ratio	IC 95%	Différence	IC 95%
A/H1N1	1801	201,6	77,5%	1135	214,8	78,6%	1,07	0,96 ; 1,18	1,08%	-2,03 ; 4,11
A/H3N2	1801	318,5	71,5%	1135	312,2	67,8%	0,98	0,90 ; 1,07	-3,71%	-7,15 ; -0,30
B/Victoria	1801	404,2	58,1%	605	395,3	55,4%	0,98	0,90 ; 1,07	-2,71%	-7,29 ; 1,83
B/Yamagata	1801	600,8	61,7%	530	584,7	59,1%	0,97	0,89 ; 1,07	-2,69%	-7,47 ; 2,01

^a Comparateurs : données combinées des groupes TIV-1 B/Victoria et TIV-2 B/Yamagata pour les souches A/H1N1 et A/H3N2 ; TIV-2 pour la souche B/Yamagata et TIV-1 pour la souche B/Victoria.

^b MGT ajustées sur les titres en anticorps à l'inclusion, selon un modèle de covariance ANCOVA.

^c TSC = taux de séroconversion.

Par ailleurs, FLUARIXTETRA a induit une réponse immunitaire supérieure à celle induite par les vaccins trivalents pour la souche B additionnelle non incluse dans le vaccin trivalent :

- groupe vaccin trivalent contenant la souche B/Victoria : MGT en anticorps contre la souche B/Yamagata de 387,7 versus 601,2 avec FLUARIXTETRA, et taux de séroconversion de 45,6% versus 61,7% ;
- groupe vaccin trivalent contenant la souche B/Yamagata : MGT en anticorps contre la souche B/Victoria de 259,4 versus 403,5 avec FLUARIXTETRA, et taux de séroconversion de 47,5% versus 58,1%.

Données d'immunogénicité descriptives

Aucune analyse en sous-groupe n'était prévue au protocole pour comparer la réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA et FLUARIX en fonction de l'âge des sujets ou des antécédents de vaccination grippale. Seules des données descriptives sont disponibles.

Ainsi, dans le sous-groupe des sujets âgés d'au moins 65 ans il a été observé une réponse immunitaire plus faible que celle observée chez les 18-64 ans, quel que soit le vaccin reçu. Toutefois, l'ensemble des critères établis par l'EMA (taux de séroprotection et de séroconversion, facteur de séroconversion) ont été atteints dans cette population des 65 ans et plus, pour chacune des 4 souches vaccinales et quel que soit le vaccin reçu.

09.2 Etude d'efficacité protectrice de FLUARIX, formulation trivalente

A l'appui de sa demande, le laboratoire a présenté les données d'une étude ayant évalué l'efficacité du vaccin trivalent FLUARIX chez les adultes (Fluarix-US-006)¹¹, étude également soumise dans le dossier d'AMM de FLUARIXTETRA.

Il s'agit d'une étude de phase IV, randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, menée en République Tchèque et en Finlande durant la saison grippale 2006/07. Son objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin trivalent FLUARIX chez plus de 7 600 sujets adultes sains âgés de 18 à 64 ans.

L'efficacité vaccinale de FLUARIX contre les souches antigéniquement apparentées a été de 66,9% (IC95% : [51,9 ; 77,4]) par rapport au placebo, soit un taux d'attaque de 1% dans le groupe

¹¹ Beran J, Vesikari T, *et al.* Efficacy of Inactivated Split-Virus Influenza Vaccine against Culture-Confirmed Influenza in Healthy Adults: A Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Infect Dis* 2009; 200:1861–9.

FLUARIX versus 2,9% dans le groupe placebo. Son efficacité contre toutes les souches de grippe, qu'elles soient apparentées ou non, a été de 61,6% (IC95% : [46,0 ; 72,8]).

09.3 Tolérance

9.3.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance de FLUARIXTETRA a été évalué au cours de son développement clinique chez plus de 4 600 sujets, dont environ 3 100 adultes et 1 500 enfants. Les données sont principalement issues des deux études de phase III ayant comparé FLUARIXTETRA à la formulation trivalente FLUARIX : l'étude D-QIV-008 au cours de laquelle la tolérance a pu être évaluée chez 3 036 adultes ayant reçu une dose de vaccin, et l'étude D-QIV-003 au cours de laquelle la tolérance a pu être évaluée chez 915 enfants et adolescents âgés entre 3 et 17 ans après une ou deux doses de FLUARIXTETRA.

Globalement, les études cliniques ont montré que le profil de tolérance de FLUARIXTETRA était comparable à celui de FLUARIX, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant et l'adolescent de 3 à 17 ans.

Au cours de ces essais cliniques, différents événements indésirables (EI) ont fait l'objet d'un suivi plus particulier au cours des 7 jours suivant chaque vaccination, des EI locaux (douleur, rougeur et gonflement au site d'injection) ainsi que des EI généraux (fièvre, céphalées, fatigue, myalgies, arthralgies, frissons, symptômes gastro-intestinaux, somnolence, irritabilité/agitation et perte d'appétit). Globalement la fréquence de ces EI locaux et généraux a été similaire chez les sujets vaccinés par FLUARIXTETRA et ceux vaccinés par un vaccin trivalent, aussi bien chez les adultes que chez les sujets âgés de 3 à 17 ans.

Dans l'étude D-QIV-008, l'EI local le plus fréquemment rapporté avec FLUARIXTETRA a été la douleur au site d'injection (36,4%), survenue à une fréquence similaire dans les groupes vaccinés par FLUARIX (36,8 % et 31,3%). Moins de 2% des sujets ont rapporté un gonflement ou une rougeur, quel que soit le vaccin reçu. Concernant la tolérance générale, les EI reliés au traitement les plus fréquemment rapportés avec FLUARIXTETRA ont été myalgie (11,8%), fatigue (11,1 %) et céphalées (9,2 %), survenus à une fréquence similaire chez les patients vaccinés par un vaccin trivalent.

Dans l'étude D-QIV-003 menée chez les enfants de 3 à 17 ans, l'EI local le plus fréquent après vaccination par FLUARIXTETRA a également été la douleur au site d'injection (49,2%), survenue à une fréquence comparable chez les enfants vaccinés par un vaccin trivalent. Chez les 3-5 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés ont été somnolence (15,1 % versus 9,9 % et 12,9 % dans les groupes vaccinés par un vaccin trivalent), irritabilité (15,1 % versus 11,8 % et 11,1 %) et perte d'appétit (12,7 % versus 7,6 % et 8,9 %). Chez les 6-17 ans, il s'agissait de fatigue (15,5 % avec FLUARIXTETRA versus 13,8 % et 12,1 %), myalgie (13,7 % versus 13,8 % et 13,9 %) et céphalée (10,8 % versus 12,7 % et 11,3 %). Concernant plus particulièrement la fièvre, elle a été rapportée à une fréquence similaire quel que soit le vaccin reçu l'âge des sujets. La fréquence des effets indésirables de grade 3 a été faible, globalement < 1%, aussi bien après la vaccination par le vaccin tétravalent que par un vaccin trivalent.

A noter que les données de tolérance de FLUARIXTETRA recueillies à titre exploratoire chez les enfants âgés de 6 mois à 3 ans dans l'étude D-QIV-003 ont montré une fréquence plus importante des EI locaux et généraux dans cette tranche d'âge par rapport aux enfants plus âgés.

9.3.2 Plan de gestion des risques

Un plan de gestion des risques a été mis en place dans le cadre de l'enregistrement européen de FLUARIXTETRA. Aucun risque important n'a été identifié au cours du développement pré-clinique et clinique du vaccin FLUARIXTETRA.

Des risques potentiels ont été identifiés à partir des données de tolérance disponibles pour les vaccins grippaux déjà commercialisés : anaphylaxie, convulsions fébriles, paralysie faciale

idiopathique, syndrome de Guillain-Barré, narcolepsie, hémorragie au site d'injection chez les personnes présentant une thrombocytopénie ou des troubles de la coagulation et l'administration par erreur du vaccin due à une confusion entre des noms de marque (FLUARIX et FLUARIXTETRA). Ces risques feront l'objet d'un suivi de pharmacovigilance rapproché.

9.3.3 Données issues des PSUR

FLUARIXTETRA est commercialisé dans plusieurs pays depuis la saison hivernale 2013-2014. Deux rapports périodiques de pharmacovigilance (PBRER pour periodic benefit-risk evaluation report) sont disponibles, couvrant la période du 1^{er} septembre 2013 au 30 avril 2014 et du 1^{er} mai 2014 au 31 août 2014. Sur cette période, près de 9 467 000 doses de FLUARIXTETRA ont été distribuées au niveau mondial. La majorité des notifications concernait les classes organes suivantes :

- troubles généraux et anomalies au site d'administration (n= 182, 37,68%), dont les plus fréquents ont été la douleur au site d'injection (n=29), la fièvre (n=19), le gonflement au site d'injection (n=18) ;
- lésions, intoxications et complications liées aux procédures (n=111, 22,98%), dont le plus fréquent a été l'âge inapproprié au moment de l'administration (n=48) ;

Dans le cadre du plan de gestion des risques de FLUARIXTETRA, certains événements ont bénéficié d'un suivi particulier (cf. ci-dessus). Sur la période couverte par les deux PBRER, ont été notifiés : 4 cas d'anaphylaxie, 1 cas de syndrome de Guillain Barré, 3 cas de paralysie faciale idiopathique, 1 cas d'hématome chez 1 patient présentant un trouble de la coagulation et 8 cas d'erreur d'administration due à une confusion entre les noms commerciaux des vaccins.

09.4 Résumé & discussion

Deux études de phase III ont évalué l'immunogénicité du vaccin tétravalent inactivé injectable FLUARIXTETRA chez des sujets en bonne santé, l'une chez les adultes à partir de 18 ans (D-QIV-008), l'autre chez les enfants à partir de l'âge de 3 ans. Dans ces deux études, FLUARIXTETRA était comparé à deux vaccins trivalents inactivés injectables, l'un contenant la souche B/Yamagata, l'autre la souche B/Victoria, souches B toutes deux contenues dans le vaccin tétravalent. Aucune étude n'a évalué l'efficacité clinique de FLUARIXTETRA.

Ces études ont montré aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant que la réponse immunitaire induite par FLUARIXTETRA était non-inférieure à celle induite par un vaccin trivalent en termes de taux de séroconversion et de MGT en anticorps IHA post-vaccination. La supériorité de FLUARIXTETRA par rapport au vaccin trivalent a été montrée pour la souche B non incluse dans le vaccin trivalent. Néanmoins, aussi bien chez l'adulte que l'enfant, les vaccins trivalents ont induit une réponse immunitaire contre la souche B qu'ils ne contenaient pas, reflétant une certaine immunité croisée entre les deux lignées de virus B.

Bien que ces études aient montré une immunogénicité de FLUARIXTETRA non-inférieure pour les souches communes à celle d'un vaccin trivalent inactivé et supérieure pour la souche B additionnelle, elles ne permettent pas de conclure sur l'impact de l'ajout d'une 4^{ème} souche en termes d'efficacité protectrice contre la grippe.

Ces études ont également montré que le profil de tolérance du vaccin tétravalent injectable était comparable à celui du vaccin trivalent, aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant. Globalement, la fréquence des événements indésirables locaux et généraux a été similaire chez les sujets vaccinés par FLUARIXTETRA et ceux vaccinés par un vaccin trivalent.

Chez l'adulte, les effets indésirables généraux les plus fréquents après vaccination par FLUARIXTETRA ont été myalgie, fatigue, et céphalée, de même que chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans. Chez les enfants plus jeunes âgés entre 3 et 5 ans, les plus fréquents ont été somnolence, irritabilité et perte d'appétit. L'événement indésirable local le plus fréquemment rapporté après la vaccination par FLUARIXTETRA a été la douleur au site d'injection (36,4% chez l'adulte dans l'étude Q-DIV-008 et 49,2 % chez les 3 à 17 ans dans l'étude D-QIV-

003). La tolérance de FLUARIXTETRA n'a pas été évaluée dans les populations à risque telles que les sujets asthmatiques ou immunodéprimés.

09.5 Programme d'études

Dans le cadre de son AMM, le laboratoire s'est engagé auprès des autorités à réaliser les études suivantes :

- **Etude D-QIV-004** : étude de phase III ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité protectrice de FLUARIXTETRA chez 12 000 sujets de 6 à 35 mois. Cette étude est en cours, le rapport clinique devrait être disponible courant 2016. Ces données seront soumises en 2016 aux autorités pour obtenir l'extension d'indication de FLUARIXTETRA à partir de l'âge de 6 mois.
- **Etude D-QIV-009** (extension de l'étude D-QIV-004) : étude en ouvert ayant pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel par FLUARIXTETRA chez 224 jeunes enfants âgés de 17 à 48 mois, vaccinés par 2 doses de FLUARIXTETRA l'année précédente *versus* 2 doses de FLUARIXTETRA chez 224 enfants du même âge non primovaccinés durant l'étude D-QIV-004.
- **Etude D-QIV-010** : étude de phase II randomisée, ayant pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de la co-administration de FLUARIXTETRA et d'un vaccin anti-pneumococcique (PNEUMO23) chez 340 sujets de 50 ans et plus, à risque élevé de complications pour les infections invasives à pneumocoque et infections grippales *versus* l'administration des 2 vaccins séparés. L'étude a démarré en septembre 2014 et est toujours en cours. Le rapport clinique est prévu pour 2016.
- **Etude ZOSTER-004** : étude de phase III randomisée, contrôlée, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de la co-administration de FLUARIXTETRA et d'un vaccin contre le zona du même laboratoire (actuellement en cours de développement clinique) *versus* l'administration des 2 vaccins séparés chez 796 sujets de 50 ans et plus. Le rapport clinique est prévu pour 2016.
- **Etude EPI-FLU-019** : étude actuellement en cours au Canada ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité en vie réelle des vaccins grippaux trivalents et tétravalents, chez des sujets pour lesquels la vaccination y est recommandée. Le rapport clinique est prévu pour juin 2015.

En dehors de ces engagements, une étude de phase III (D-QIV-015) est actuellement en cours afin de comparer la tolérance et l'immunogénicité de FLUARIXTETRA fabriqué selon un nouveau procédé *versus* le procédé actuel, chez des sujets âgés de 6 mois à 49 ans.

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière

D'après le calendrier vaccinal 2015, la vaccination est recommandée chez les personnes âgés 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 ;
- insuffisance cardiaque grave ;
- 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) ;
- paraplégie et tétraplégie avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndrome néphrotique ;
- drépanocytose, homozygote et double hétérozygote S/C, thalassodrépanocytose ;
- 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), 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 ;
- 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 ;
- **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 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 sujets 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. »

010.2 Place de FLUARIXTETRA dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière

Selon l'avis du HCSP2, le vaccin tétravalent injectable contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA **peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 3 ans) et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière**, consistant à éviter les formes graves et les décès.

Le HCSP estime de plus que « dans l'état actuel des données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France et en l'absence de données d'efficacité clinique, il n'existe pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation du vaccin FLUARIXTETRA par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle. »

A noter que ce vaccin ne peut être utilisé chez les enfants de moins de 3 ans ciblés par les recommandations actuelles.

Ainsi, comme les autres vaccins grippaux pouvant être administrés chez les sujets de 3 ans et plus, FLUARIXTETRA, vaccin tétravalent inactivé injectable, peut être utilisé chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

011.1 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.

▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

▀ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables de FLUARIXTETRA est important.

▀ Il existe actuellement de nombreuses alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans, représentées par les vaccins trivalents inactivés injectables.

▀ Intérêt de santé publique :

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients à risque (âge supérieur à 65 ans, adultes et enfants atteints de pathologies chroniques, femmes enceintes et sujets obèses et personnes séjournant en collectivités notamment). Sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, le réseau Sentinelles estime qu'en moyenne, 2,5 millions de personnes seraient concernées chaque année en France métropolitaine. La mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés. Pendant l'épidémie grippale 2015, près de 2 847 000 personnes auraient consulté leur médecin généraliste pour un syndrome grippal durant cette période en France métropolitaine, dont 2 343 000 (IP 90% [1 925 000 - 2 749 000]) cas seraient attribuables à la grippe. Seuls 0,3% des cas rapportés ont été hospitalisés au décours

d'une consultation¹². Le fardeau de santé publique de la grippe saisonnière, bien que variable chaque année en fonction des caractéristiques de l'épidémie, peut être qualifié de modéré.

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. A ce titre, la vaccination, en association aux autres mesures de prévention tel que les mesures d'hygiène, constituent des outils de prévention efficaces. L'amélioration du taux de couverture vaccinal 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 54,0% en 2011¹³. Ce taux est estimé à 47,9% en 2014¹⁴. 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 17,3% en 2011, chez les 10 à 19 ans de 28,1% en 2009 à 19,5% en 2011 et de 39,2 % à 31,9% chez les 20-64 ans¹³. Dans une enquête nationale réalisée par l'InVS en janvier 2011, les taux de couverture vaccinale contre la grippe étaient de 71,0 % chez les 65 ans et plus avec pathologie sous-jacente, de 57,8 % chez les 65 ans et plus sans pathologie sous-jacente et globalement de 61,0 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Elles étaient de 46,6 % chez les personnes âgées de moins de 65 ans avec une pathologie sous-jacente et de 27,6 % chez les professionnels de santé. Ces deux sources révèlent l'insuffisance actuelle des taux de couverture vaccinale en France qui restent inférieures à l'objectif fixé de 75 % dans tous les groupes ciblés par les recommandations.

Ainsi, le besoin de santé publique demeure. La mise à disposition d'un vaccin quadrivalent serait susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique dès lors qu'il permet une meilleure couverture antigénique de la lignée B.

Sur la base des deux études d'immunogénicité menées chez l'adulte et l'enfant et en l'absence de données cliniques sur la réduction de l'incidence de la grippe ou de ses complications, l'impact en santé publique de FLUARIX TETRA n'est pas évaluable. L'impact de FLUARIX TETRA repose ainsi uniquement sur les données cliniques disponibles pour le vaccin trivalent FLUARIX (Etude Fluarix-US-006) qui indiquent, au cours d'une saison épidémique chez des adultes sains, une efficacité vaccinale quelle que soit la souche de 61,6% [46,0 – 72,8] versus placebo soit une réduction absolue de 2,0 % de l'incidence des cas de grippe.

Par ailleurs, une modélisation a été déposée par le laboratoire afin d'estimer l'impact populationnel de la vaccination par FLUARIX TETRA. Selon celle-ci, la vaccination par FLUARIX TETRA par rapport à un vaccin trivalent contribuerait à réduire en France par saison en moyenne de 0,3% le nombre de consultations pour grippe, et de 2,3% et de 3% le nombre d'hospitalisations et de décès – principalement chez les personnes de 65 ans et plus. Cependant, les hypothèses testées dans ce modèle surestiment vraisemblablement les conséquences de la grippe (environ 25 000 hospitalisations et 12 000 décès annuels) par rapport aux épidémies de grippe observées en France. Par ailleurs, l'intérêt d'un vaccin quadrivalent s'observerait majoritairement durant les saisons où les souches B circulent de façon notable et où il existe une discordance entre les souches B circulantes et la souche B

¹² Bulletin du réseau Sentinelles du 01/04/15, n° 2015s13. Lettre d'information du réseau sentinelles. Disponible sur <http://websenti.u707.jussieu.fr> Consulté le 13/04/2015.

¹³ 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.

¹⁴ Données CNAM-TS, régime général. Chiffres provisoires. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladiesinfectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Couverture_vaccinale consulté le 13/04/2015.

vaccinale incluse dans les vaccins trivalents. Or, en France cette situation n'a été observée que pour trois saisons sur 16³, sans répercussion apparente sur le nombre de consultations. Ainsi au regard des données épidémiologiques françaises observées, l'impact supplémentaire en santé publique de FLUARIX TETRA et notamment de l'ajout d'un deuxième virus grippal de type B n'est pas démontré par rapport aux autres vaccins grippaux trivalents inactivés qui sont actuellement remboursés dans la mesure où, en France, le virus B est rarement le virus grippal dominant et où il apparaît moins impliqué que les virus A dans les formes graves.

Enfin, il est rappelé que, d'une façon générale, l'impact en termes de santé publique de la vaccination anti-grippale reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

Ainsi, il ne peut être établi que FLUARIX TETRA contribuera à apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, dans les populations ciblées par les recommandations du HCSP, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du vaccin FLUARIX TETRA par rapport aux autres vaccins grippaux trivalents inactivés disponibles et recommandés.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUARIX TETRA est important dans la prévention de la grippe chez les sujets à partir de 3 ans uniquement pour lesquels la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, uniquement dans les populations pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que FLUARIX TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

011.3 Population cible (à l'exception des professionnels)

La population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUARIX TETRA est estimée sur la base des éléments suivants :

- personnes âgées de 65 ans ou plus : 12 millions¹⁵ ;
- personnes âgées de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque de complications pour la grippe saisonnière :
 - d'après les données de l'Assurance Maladie, environ 2,2 millions de personnes de moins de 65 ans ont été ciblées par la campagne vaccinale 2013-2014¹⁶ en raison d'une maladie chronique ;

¹⁵ Données Insee au 1^{er} janvier 2015.

¹⁶ Campagne de vaccination grippe saisonnière 2013. Dossier de presse. 16 octobre 2014. Consultable sur le site <http://www.sante.gouv.fr>.

- les populations ciblées par les recommandations vaccinales mais qui ne peuvent être identifiées dans les bases de l'Assurance Maladie :
 - entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque grave de la grippe : cette population est difficilement quantifiable ;
 - femmes enceintes et personnes avec un IMC ≥ 40 kg/m² : on peut estimer leur nombre à environ 1,3 million. A noter que parmi ces personnes, il n'est pas possible d'estimer celles à la fois éligibles à la vaccination en raison d'une maladie chronique.

Parmi ces personnes, il n'est pas possible de quantifier le nombre d'enfants de moins de 3 ans ne pouvant relever d'une vaccination par FLUARIXTETRA en raison de son AMM à partir de 3 ans.

Ainsi, sur la base de ces éléments, on peut estimer à environ 15 millions le nombre de personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUARIXTETRA.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.