



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

18 juillet 2012

FLUENZ, suspension pour pulvérisation nasale
Vaccin grippal (vivant atténué, nasal)
B/10 pulvérisateurs de 0,2 ml (CIP: 34009 223 884 65)

Laboratoires ASTRAZENECA

virus grippal réassorti, vivant atténué

Liste I

Médicament soumis à prescription médicale

Code ATC (2012): J07BB03 (Vaccins antigrippaux / grippe, vivant atténué)

Date de l'AMM (procédure centralisée) : 27 janvier 2011

Motif de la demande :

Suite à la demande de la Direction Générale de la Santé reçue en date du 26 juin 2012, la Commission examine FLUENZ en vue de son inscription aux Collectivités.

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Virus* grippal réassorti vivant atténué trivalent, chaque dose de 0,2 ml contenant $10^{7,0\pm 0,5}$ particules virales des souches** A/H1N1, A/ H3N2 et B.
Chacune des souches du vaccin est issue d'un réassortiment de la souche sauvage et d'une souche atténuée (virus donneur).

* cultivé sur œufs embryonnés de poules provenant d'élevages sains.

** produites sur cellules Vero par technologie de génétique inverse. Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

1.2. Originalité

FLUENZ est le premier vaccin grippal administré par voie nasale.

1.3. Indication

« Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans.
L'utilisation de FLUENZ doit être conforme aux recommandations officielles. »

1.4. Posologie

« Enfants âgés de 24 mois et plus et adolescents :

0,2 ml (0,1 ml administré dans chaque narine).

Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée dans un intervalle d'au moins 4 semaines.

FLUENZ ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et enfants de moins de 24 mois, en raison de problèmes de sécurité.

Mode d'administration :

Le vaccin doit être administré par voie nasale.

NE PAS INJECTER FLUENZ. »

1.5. Contre-indications

« Hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients (ex : gélatine), à la gentamicine (traces de résidus possibles), aux œufs ou aux protéines de l'œuf (ex : ovalbumine).

Enfants et adolescents immunodéprimés en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur tels que : une leucémie aiguë ou chronique, un lymphome, une infection par le VIH symptomatique, une immunodéficience cellulaire et la prise de corticostéroïdes à fortes doses.

L'utilisation de FLUENZ n'est pas contre-indiquée chez les patients présentant une infection par le VIH asymptomatique, ou recevant un traitement par corticostéroïdes topiques/inhalés

ou par corticostéroïdes systémiques à faible dose, ou recevant un traitement de substitution à base de corticostéroïdes, comme dans les cas d'insuffisance surrénale.

Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans et recevant un traitement par salicylés, en raison de l'association du syndrome de Reye avec les salicylés et l'infection par un virus de la grippe de type sauvage. »

1.6. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

« Comme pour la plupart des vaccins, il est recommandé de toujours disposer d'un traitement médical approprié et d'assurer une surveillance, dans l'éventualité d'une réaction anaphylactique suite à l'administration de FLUENZ.

FLUENZ ne doit pas être administré aux enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Ne pas administrer FLUENZ aux nourrissons et enfants âgés de moins d'un an. Dans une étude clinique, une augmentation du nombre d'hospitalisations a été observée chez les nourrissons et enfants âgés de moins d'un an suite à la vaccination.

L'administration de FLUENZ n'est pas recommandée chez les nourrissons et les enfants âgés de 12 à 23 mois. Dans une étude clinique, une augmentation du nombre de cas d'épisodes de sifflement a été observée chez les nourrissons et enfants âgés de 12 à 23 mois suite à la vaccination.

Il convient d'informer les personnes vaccinées que FLUENZ est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéficients. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéficients (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.

FLUENZ ne doit en aucun cas être injecté.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de FLUENZ chez les enfants souffrant de malformations cranio-faciales non réparées. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2012)

J	:	Anti-infectieux généraux à usage systémique
J07	:	Vaccins
J07B	:	Vaccins viraux
J07BB	:	Vaccins antigrippaux
J07BB03	:	Grippe, vivant atténué

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

2.2.1. Médicaments strictement comparables

Néant.

2.2.2. Médicaments non strictement comparables

Il s'agit des autres vaccins grippaux trivalents pouvant être administrés chez les patients âgés de 24 mois à moins de 18 ans :

AGRIPPAL, suspension injectable en seringue préremplie
FLUARIX, suspension injectable en seringue préremplie
IMMUGRIP, suspension injectable en seringue préremplie
INFLUVAC, suspension injectable en seringue préremplie
VAXIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie
FLUVIRINE, suspension injectable en seringue préremplie (arrêt de commercialisation)
MUTAGRIP, suspension injectable en seringue préremplie (arrêt de commercialisation)
PREVIGRIP, suspension injectable en seringue préremplie (arrêt de commercialisation)

A la différence de FLUENZ, ces vaccins sont :

- administrés par voie injectable
- à virus inactivés
- indiqués dans une population plus large (notamment les adultes).

2.3. Données à l'étranger

2.3.1. AMM obtenues à l'étranger

- Etats-Unis : AMM octroyée le 17 juin 2003 dans l'indication « Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 2 à 49 ans ». Commercialisé en boîte de 10 pulvérisateurs.
- Canada : AMM octroyée le 22 juin 2010 dans l'indication « Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 2 à 59 ans ». Commercialisé en boîte de 10 pulvérisateurs.

2.3.2. Prise en charge dans l'Union Européenne

- Allemagne : prise en charge ville et hôpitaux.
- Royaume-Uni : prise en charge ville et hôpitaux pour les enfants de 5 à 12 ans (à partir de 2014).
- Finlande, Danemark et Suède : pas de prise en charge.

FLUENZ devrait être commercialisé dans ces pays pour la saison 2012/2013, en boîte de 10 pulvérisateurs.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le laboratoire a déposé à l'appui de sa demande 9 études cliniques réalisées entre 1995 et 2005, ayant évalué l'efficacité et la tolérance de FLUENZ (vaccin grippal vivant atténué, nasal) dans une population pédiatrique :

- 5 études versus placebo,
- 3 études versus un vaccin trivalent inactivé injectable (VTI),
- 1 étude de recherche de dose (D153-P513¹) qui ne sera pas développée dans cet avis.

Le laboratoire a également présenté les résultats de plusieurs méta-analyses ayant pour objectif d'évaluer FLUENZ dans des populations pédiatriques.

3.1. Efficacité protectrice

Toutes les études cliniques présentées avaient en commun :

- le critère principal de jugement : grippe confirmée par culture virale positive due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales.
- un critère secondaire : grippe confirmée par culture virale positive quelle que soit la souche, antigéniquement apparentée ou non à celles du vaccin.

Dans la description des données, « l'efficacité » de FLUENZ était définie comme le pourcentage de diminution de l'incidence du critère évalué par rapport au groupe comparateur (placebo ou vaccin comparateur). L'efficacité « relative » renvoie aux comparaisons entre FLUENZ et le vaccin comparateur, et l'efficacité « absolue » aux comparaisons avec le placebo.

3.1.1. Etudes versus placebo

Dans la description de ces études, seuls seront présentés les résultats sur le critère principal et le critère secondaire décrits ci-dessus.

3.1.1.1. Etude D153-P501²

Objectifs : l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vaccin FLUENZ sur l'incidence de grippe due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, au cours d'une saison grippale, chez des enfants âgés de 12 mois à moins de 36 mois.

L'étude avait notamment pour objectif secondaire d'évaluer l'efficacité d'un rappel de vaccination par FLUENZ lors de la saison grippale suivant la 1^{ère} vaccination.

Méthodologie : étude randomisée, en double aveugle, versus placebo.

Parmi les critères d'inclusion : enfants âgés de 12 à moins de 36 mois, en bonne santé sur la base de leur histoire médicale, d'un examen physique et du jugement clinique.

Parmi les critères de non-inclusion : pathologie chronique (signe d'insuffisance cardiaque ou rénale ou de dénutrition sévère, maladie neurologique progressive...), syndrome de Down ou désordre cytogénétique, maladie du système immunitaire ou traitement immunosuppresseur, vaccination grippale antérieure, toute vaccination antérieure par un vaccin vivant, pathologie respiratoire dans les deux semaines avant le début de l'étude, prise d'aspirine ou d'un traitement contre la grippe dans les 2 semaines précédant l'inclusion.

¹ Forrest BD, Pride MW, Dunning AJ, et al. Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children. Clin.Vaccine Imm. 2008 ; 15:1042 – 1053.

² Tam JS, Capeding MRZ, Lum LCS, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. Pediatr. Infect. Dis. J. 2007 ; 26:619 – 628.

Traitements : Au total, 3 174 enfants ont été inclus la première année de l'étude et randomisés (3 :2) dans les deux groupes de traitement suivants :

- FLUENZ, 2 doses à 1 mois d'intervalle, n=1 900.
- placebo, 2 doses à 1 mois d'intervalle, n=1 274.

Au début de la deuxième saison (2^{ème} année), 2 947 enfants de la première série ont de nouveau été randomisés (1 :1), sans tenir compte de l'attribution de leur traitement la première année, dans les deux groupes de traitement suivants :

- FLUENZ 1 dose, n=1 477. Parmi ces patients, 881 avaient déjà reçu FLUENZ la 1^{ère} année et 596 avaient reçu le placebo.
- placebo, 1 dose, n=1 470. Parmi ces patients, 876 avaient reçu FLUENZ la 1^{ère} année et 594 avaient déjà reçu le placebo.

Résultats :

Lors de la première saison grippale, l'incidence de la grippe liée à des souches virales apparentées aux souches vaccinales a été de 3,4% dans le groupe FLUENZ versus 12,5% dans le groupe placebo, soit une efficacité absolue de FLUENZ de 72,9% par rapport au placebo.

Les résultats à l'issue de la première année sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Etude D153-P501 : Efficacité de FLUENZ contre les gripes confirmées par culture virale durant la première saison grippale.

Souches grippales	Groupe de Traitement				Efficacité absolue, % [IC 95 %]
	FLUENZ		Placebo		
	N*	n**(%)	N*	n**(%)	
Souches grippales antigéniquement apparentées aux souches vaccinales (critère principal)					
Population PP					
Toutes souches vaccinales	1 653	56 (3,4)	1 111	139 (12,5)	72,9 (62,8-80,5)
A/H1N1	1 653	23 (1,4)	1 111	81 (7,3)	80,9 (69,4-88,5)
A/H3N2	1 653	4 (0,2)	1 111	27 (2,4)	90,0 (71,4-97,5)
B	1 653	29 (1,8)	1 111	35 (3,2)	44,3 (6,2-67,2)
Population ITT					
Toutes souches vaccinales	1 900	70 (3,7)	1 274	157 (12,3)	70,1 (60,1-77,8)
Toutes souches, quelle que soit leur correspondance antigénique (critère secondaire)					
Population PP, toutes souches vaccinales	1 653	81 (4,9)	1 111	182 (16,4)	70,1 (60,9-77,3)
Population ITT, toutes souches vaccinales	1 900	98 (5,2)	1 274	204 (16,0)	67,8 (58,8-74,9)
* Nombre d'enfants de l'analyse					
** Nombre d'enfants avec une culture virale positive					

Les résultats relatifs à la seconde année de vaccination sont présentés dans le tableau 2 ci-dessous.

Au cours de la seconde année, l'efficacité absolue de FLUENZ chez les enfants ayant reçu deux doses la première année et une dose de rappel la deuxième année a été de 84,3 % vis-à-vis des souches virales apparentées à celles incluses dans le vaccin (incidence de 1,6% dans le groupe FLUENZ/FLUENZ versus 9,9% dans le groupe placebo/placebo). En l'absence de revaccination au cours de la deuxième année, l'efficacité de FLUENZ a été de 56,2% (incidence de 4,3% dans le groupe FLUENZ/placebo versus 9,9% dans le groupe placebo/placebo).

Ces données suggèrent le maintien d'une protection par FLUENZ la saison grippale suivant celle de vaccination ainsi que l'intérêt d'une vaccination de rappel (cf. comparaison FLUENZ/FLUENZ vs FLUENZ/placebo).

Tableau 2. Etude D153-P501 : Efficacité absolue de FLUENZ contre les gripes, confirmées par culture virale, durant la deuxième année.

Traitements comparés (Traitement Année 1/ Traitement Année 2)	Souches antigéniquement apparentées aux souches du vaccin		Toutes souches (antigéniquement apparentées ou non)	
	Cas de grippe/ Populations de comparaison	Efficacité absolue, % [IC 95 %]	Cas de grippe/ Populations de comparaison	Efficacité absolue, % [IC 95 %]
FLUENZ/FLUENZ vs. placebo/placebo	12/771 vs. 49/494	84,3 [70,1–92,4]	33/771 vs. 59/494	64,2 [44,2–77,3]
FLUENZ/placebo vs. placebo/placebo	33/759 vs. 49/494	56,2 [30,5–72,7]	70/759 vs. 59/494	44,8 [18,2–62,9]
FLUENZ/FLUENZ vs. FLUENZ/placebo	12/771 vs. 33/759	64,2 [28,9–83,2]	33/771 vs. 50/759	35,0 [-2,9–59,5]
FLUENZ/FLUENZ vs. placebo/FLUENZ	12/771 vs. 20/503	60,9 [15,9–82,6]	33/771 vs. 26/503	17,2 [-44,2–52,0]
placebo/FLUENZ vs. placebo/placebo	20/503 vs. 49/494	59,9 [31,3–77,4]	26/503 vs. 59/494	56,7 [30,3–73,8]

3.1.1.2. Etude D153-P502³

Objectifs : l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité du vaccin FLUENZ sur l'incidence de grippe due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, au cours d'une saison grippale, chez des enfants âgés de 6 mois à moins de 36 mois.

L'étude avait notamment pour objectif secondaire d'évaluer l'efficacité d'un rappel de vaccination par FLUENZ lors de la saison grippale suivant la 1^{ère} vaccination.

Méthodologie : étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo.

Parmi les critères d'inclusion : enfants âgés de 6 à moins de 36 mois, en bonne santé sur la base de leur histoire médicale, d'un examen physique et du jugement clinique.

Critères de non-inclusion : identiques à ceux de l'étude D153-501 ci-dessus.

Traitements : Au total, 1 784 enfants ont été inclus la première année de l'étude et randomisés (3 :2) dans les deux groupes de traitement suivants :

- FLUENZ, 2 doses à 35±7 jours d'intervalle, n=1 059.
- placebo, 2 doses à 35±7 jours d'intervalle, n=725.

Lors de la deuxième saison (2^{ème} année), les enfants ont reçu une dose du même vaccin (FLUENZ, n=658 ou placebo, n=461) que celui reçu lors de la 1^{ère} année.

Résultats :

Lors de la première saison grippale, l'incidence de la grippe liée à des souches virales apparentées aux souches vaccinales a été de 1,6% dans le groupe FLUENZ versus 10,8% dans le groupe placebo, soit une efficacité absolue de FLUENZ de 85,4% par rapport au placebo. L'efficacité n'a pu être évaluée pour le sous-type A/H3N2 en raison d'un trop faible nombre de cas.

Une efficacité similaire de FLUENZ (85,9%) a été observée quelle que soit la correspondance génétique des souches (apparentées ou non).

Les résultats à l'issue de la première année sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

³ Vesikari T, Fleming DM, Aristegui JF, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine – trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006 ;118:2298-2312.

Tableau 3. Etude D153-P502 : Efficacité absolue de FLUENZ contre les gripes confirmées par culture virale durant la première saison grippale.

Souches grippales	Traitement				Efficacité absolue, % [IC 95 %]
	FLUENZ		Placebo		
	N*	n**(%)	N*	n**(%)	
Souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales (critère principal)					
<u>Population PP</u>					
Toutes souches	951	15 (1,6)	665	72 (10,8)	85,4 [74,3-92,2]
A/H1N1	951	6 (0,6)	665	51 (7,7)	91,8 [80,8-97,1]
A/H3N2	951	0 (0,0)	665	1(0,2)	Non déterminée
B	951	9 (0,9)	665	23 (3,5)	72,6 [38,6-88,9]
<u>Population ITT</u>					
Toutes souches	1 059	19 (1,8)	725	79 (10,9)	83,5 [72,6-90,6]
Toutes souches, quelle que soit leur correspondance antigénique (critère secondaire)					
Population PP, toutes souches vaccinales	951	18 (1,9)	665	89 (13,4)	85,9 [76,3-92,0]
Population ITT, toutes souches vaccinales	1 059	23 (2,2)	725	97 (13,4)	83,8 [74,2-90,2]
* Nombre d'enfants de l'analyse					
** Nombre d'enfants avec une culture positive					

Au cours de la seconde saison grippale, l'efficacité globale du vaccin par rapport au placebo sur les souches apparentées aux souches vaccinales a été de 88,7%, IC95 % [82,0-93,2], soit une incidence de 3,3% dans le groupe FLUENZ versus 29,1% dans le groupe placebo. Pour l'ensemble des souches antigéniquement apparentées ou non à celles du vaccin, l'efficacité absolue de FLUENZ a été de 85,8%, IC95 % [78,6-90,9] au cours de cette seconde année.

3.1.1.3. Etude D153-P504⁴

Objectifs : l'objectif principal était d'évaluer, indépendamment, l'efficacité de 1 et de 2 doses de FLUENZ sur l'incidence de grippe due à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, au cours d'une saison grippale, chez des enfants âgés de 6 à 36 mois. L'étude avait notamment pour objectif secondaire d'évaluer l'efficacité d'un rappel de vaccination par FLUENZ lors de la saison grippale suivant la 1^{ère} vaccination.

Méthodologie : étude de phase III, randomisée, double aveugle, versus placebo.

Parmi les critères d'inclusion : enfants âgés de 6 à moins de 36 mois, en bonne santé sur la base de leur histoire médicale, d'un examen physique et du jugement clinique.

Parmi les critères de non-inclusion : identiques à ceux des études précédentes.

Traitements : Au total, 3 200 enfants ont été inclus la première année de l'étude et randomisés dans l'un des quatre groupes (2 : 2 : 1 : 1) de traitement suivants :

- FLUENZ, 2 doses à 35±7 jours d'intervalle, n=1 064.
- FLUENZ, 1 dose, n=1 067.
- placebo (solution saline)⁵, 2 doses à 35±7 jours d'intervalle, n=526.
- placebo (excipient), 2 doses à 35±7 jours d'intervalle, n=543.

⁴ Bracco HN, Farhat CK, Tregnashi MW, et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naïve children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009 ; 28:365 – 371.

⁵ Les enfants du groupe placebo recevaient une solution saline ou un placebo excipient constitué de l'excipient du vaccin seul (i.e. gélatine de porc traitée par hydrolyse acide). La différence entre les deux placebos n'était prise en compte que pour l'étude de tolérance.

Lors de la deuxième saison un total de 2 202 patients a été inclus :

- les enfants ayant reçu au moins 1 ou 2 doses de FLUENZ lors de la première année ont reçu de nouveau 1 dose de FLUENZ (n=1 467) ;
- les patients ayant reçu un vaccin placebo lors de la première année ont tous reçu une dose de placebo solution saline (n=735).

Résultats (population PP)⁶ :

Lors de la première année, l'administration d'une dose de FLUENZ a montré une efficacité absolue de 57,7% IC_{95%} [44,7 ; 67,9] contre les souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales et l'administration de 2 doses une efficacité de 73,5 % IC_{95%}[63,6 ; 81,0]. L'efficacité relative de 2 doses de FLUENZ par rapport à une seule, sur les souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, a été de 37,3 % IC_{95%} [9,5 ; 56,9]. Lors de la première saison grippale, la plupart des cas de grippe étaient dus à des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales.

L'efficacité absolue d'une dose de FLUENZ administrée lors de la seconde saison grippale, contre les souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, a été :

- de 65,2% IC_{95%} [31,2 ; 82,8] pour les patients ayant reçu 1 dose de FLUENZ au cours de la première saison grippale,
- de 73,6% IC_{95%} [33,3 ; 91,2] pour les patients ayant reçu 2 doses de FLUENZ au cours de la première saison grippale,
- de 60,3% IC_{95%} [10,9 ; 83,8] pour les patients ayant reçu 2 doses de placebo au cours de la première saison grippale.

3.1.1.4. Etude AV006⁷

Cette étude comprenait deux phases, une première phase recouvrant une première saison grippale et une seconde recouvrant la saison grippale suivante .

Objectifs :

L'objectif principal de la première année était de démontrer l'efficacité de 1 ou 2 doses de FLUENZ sur l'incidence des gripes confirmées par une culture virale positive et causées par des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, chez des enfants âgés de 15 à 71 mois.

L'objectif principal de la seconde phase était de démontrer l'efficacité, sur le même critère que celui de la première année, d'une nouvelle vaccination par 1 dose de FLUENZ chez des patients vaccinés par FLUENZ lors de la saison grippale précédente.

Méthodologie : étude randomisée, en double aveugle, versus placebo.

Parmi les critères d'inclusion : enfants âgés de 15 à moins de 71 mois, en bonne santé sur la base de leur histoire médicale, d'un examen physique et du jugement clinique.

Les enfants devaient être naïfs de toute vaccination grippale antérieure.

Schéma vaccinal :

Durant la première année de l'étude 1 602 enfants ont été inclus et randomisés dans l'un des deux groupes (2 :1) de traitement suivants :

- FLUENZ, n=1070
- placebo, n=532

Les patients ont reçu 1 dose (n=288) ou 2 doses (n=1 314) de vaccin. L'attribution du nombre de doses administrées n'a pas fait l'objet d'une randomisation.

⁶ Les incidences de la grippe dans chaque groupe ne sont pas disponibles dans le dossier déposé par la firme.

⁷ Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J. et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. N. Engl. J. Med. 1998 ; 338:1405-1412.

Lors de la deuxième saison grippale, 1 358 enfants parmi ceux qui avaient été au terme de la première phase de l'étude, ont reçu 1 nouvelle dose du vaccin reçu l'année précédente :

- FLUENZ (n=917)
- placebo (n=441)

Résultats⁸ :

Les résultats d'efficacité de FLUENZ au cours de la première année sont présentés dans le tableau 4 ci-dessous.

Tableau 4. Etude AV006 1^{ère} année : efficacité absolue de FLUENZ dans la prévention des cas de grippe confirmée par culture virale due aux souches antigéniquement apparentées (critère principal).

Traitement reçu	Souche	Efficacité absolue FLUENZ	[IC 95 %]
2 doses de FLUENZ	Toutes souches	93,4 %	[87,5-96,5]
	H3N2	96,0 %	[89,4-98,5]
	B	90,5 %	[78,0-95,9]
1 dose de FLUENZ	Toutes souches	88,8 %	[64,5-96,5]
	H3N2	86,9 %	[46,6-96,8]
	B	91,3 %	[45,6-98,6]
Tous les sujets randomisés	Toutes souches	92,6 %	[87,3-95,7]
	H3N2	94,5 %	[88,3-97,4]
	B	90,6 %	[79,5-95,7]

Au cours de la première année, l'efficacité absolue vaccinale de 2 doses de FLUENZ a été de 93,4% IC_{95%}[87,5 ; 96,5] sur l'incidence des gripes confirmées par une culture virale positive et causées par des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales. Cette efficacité a été de 88,8% dans le groupe de patients n'ayant reçu qu'une dose quelles que soient les souches apparentées ou non à celles du vaccin.

Après une nouvelle vaccination par FLUENZ au cours de la 2^{ème} saison grippale, l'efficacité absolue de FLUENZ a été de 100% ; IC_{95%}[63,1 ; 100] vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées et de 87,1% ; IC_{95%}[77,7 ; 92,6] vis-à-vis de l'ensemble des souches, apparentées ou non.

3.1.2. Etudes comparatives versus vaccin trivalent injectable

3.1.2.1. Etude M1-CP111⁹

Objectif principal : évaluer sur une saison grippale l'efficacité relative et la tolérance du vaccin FLUENZ par rapport au vaccin grippal trivalent inactivé (VTI)¹⁰, chez des patients âgés de 6 à 59 mois.

Méthodologie : étude de phase III randomisée, en double aveugle, double placebo, versus VTI.

Schéma vaccinal :

Au total, 8 475 enfants ont été inclus et randomisés (1 :1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- FLUENZ, n=4 243
- VTI intramusculaire, n=4 232

⁸ Les incidences de la grippe dans chaque groupe ne sont pas disponibles dans le dossier déposé par la firme.

⁹ Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. N. Engl. J. Med. 2007 ; 356:685-696.

¹⁰ VAXIGRIP en Europe, composé de 15µg de chaque sous-type.

Les enfants qui avaient déjà été vaccinés contre la grippe recevaient 1 dose de vaccin, tandis que les enfants vaccinés pour la 1^{ère} fois recevaient 2 doses à un intervalle de 28 à 42 jours.

Dans le groupe VTI, la dose de vaccin était fonction de l'âge (0,25 ml chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et 0,5 ml chez les enfants de plus de 35 mois).

La randomisation a été stratifiée par âge, pays, antécédents de vaccination grippale et antécédents de respiration sifflante.

Parmi les critères d'inclusion : âge compris entre 6 et 59 mois et parents disponibles pour les suivre et faire les visites médicales nécessaires.

Parmi les critères de non-inclusion : immunodéficiences incluant le VIH ou prise concomitante de thérapie immunosuppressive, antécédents de respiration sifflante diagnostiqués ou traités dans les 42 jours précédant l'inclusion, antécédents d'asthme sévère, prise d'aspirine dans le mois précédant l'inclusion.

Critère principal de jugement : efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI dans la prévention de la grippe confirmée par culture causée par des souches apparentées aux souches vaccinales.

La non-infériorité de FLUENZ était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} de l'efficacité était >-30 et la supériorité, si la borne inférieure de l'IC_{95%} était > 0 (bornes définies prospectivement).

Parmi les critères secondaires :

- efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI dans la prévention de la grippe confirmée par culture causée par des souches non apparentées aux souches vaccinales et par toute souche virale,
- incidence des otites moyennes aiguës (OMA) et des infections des voies respiratoires.

Caractéristiques des patients (population en ITT) :

Les enfants âgés de 6 à 23 mois représentaient 47,5% des patients inclus (population hors AMM), ceux de 24 à 35 mois 32,9% et ceux de 36 à 59 mois 19,6%. Ces proportions étaient comparables dans les deux groupes de traitement.

Près de 9% des patients étaient atteints d'une affection sous-jacente, majoritairement (76%) une pathologie pulmonaire chronique. Environ 21% des patients inclus avaient des antécédents de respiration sifflante, 6% des antécédents de respiration sifflante récurrente, et 4% avaient de l'asthme (forme bénigne ou modérée).

Résultats :

Les résultats d'efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous.

FLUENZ a été supérieur au vaccin injectable en termes de réduction de l'incidence des gripes confirmées par culture virale et causées par des souches antigéniquement apparentées à celles du vaccin avec une efficacité relative de 44,5% (borne de l'IC_{95%} > 0), avec une incidence de grippe de 1,4% (53/3893) dans le groupe FLUENZ versus 2,4% (93/3943) dans le groupe VTI.

FLUENZ a été particulièrement efficace vis-à-vis du sous-type A/H1N1, tandis que la supériorité de FLUENZ vis-à-vis du sous-type B n'a pas été démontrée.

Tableau 5. Etude MI-CP111 : résultats sur le critère principal (cas de grippe confirmée par culture virale due à des souches antigéniquement apparentés aux souches vaccinales).

	FLUENZ N=3893		VTI N=3943		Efficacité relative	IC 95 %
	Nombre de cas de grippe n	Taux d'attaque n/N	Nombre de cas de grippe n	Taux d'attaque n/N		
Toutes souches	53	1,4 %	93	2,4 %	44,5 %	[22,4 ; 60,6]
A/H1N1	3	0,1 %	27	0,7 %	89,2 %	[67,7 ; 97,4]
A/H3N2	0	0,0 %	0	0,0 %	---	---
B	50	1,3 %	67	1,7 %	27,3 %	[-4,8 ; 49,9]
Résultats en fonction des facteurs de stratification						
Vaccination grippale antérieure						
Oui	18	1,9 %	29	3,1 %	39,3 %	[-9,2 ; 66,9]
non	35	1,2 %	64	2,1 %	46,9 %	[20,0 ; 65,2]
Age						
6 à 23 mois	23	1,3%	32	1,7 %	29,1 %	[-21,2 ; 59,1]
24 à 35 mois	17	1,3%	24	1,8 %	32,6 %	[-25,8 ; 82,4]
36 à 59 mois	13	1,7%	37	4,7 %	65,6 %	[36,3 ; 82,4]

Vis-à-vis des souches antigéniquement non apparentées aux souches vaccinales, l'efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI sur la réduction de l'incidence des gripes confirmées par culture virale a été de 58,2 %, IC_{95%}[47,4 ; 67,0], avec une incidence de grippe de 2,6% dans le groupe FLUENZ versus 6,2%.

L'efficacité globale de FLUENZ, que les souches soient apparentées ou non à celles du vaccin, a été de 54,9 %, IC_{95%}[45,4 ; 62,9].

En ce qui concerne les otites moyennes aiguës et les affections respiratoires basses associées à une culture positive pour le virus de la grippe, quelle que soit la correspondance antigénique, leurs incidences ont été plus faibles dans le groupe FLUENZ que dans le groupe VTI, avec une efficacité relative de 50,6 % IC_{95%}[21,5 ; 69,5] et de 45,9 % IC_{95%}[4,4 ; 70,2] respectivement. Concernant les OMA associées à une grippe, leur incidence a été 5,0% de dans le groupe FLUENZ et de 10% dans le groupe VTI.

3.1.2.2. Etude D153-P514¹¹

Objectif principal : démontrer que l'efficacité du vaccin FLUENZ est non-inférieure à celle d'un vaccin trivalent inactivé (VTI) injectable en termes de prévention des cas de grippe confirmée par culture virale, sur une saison grippale, chez des patients âgés de 6 à 71 mois ayant des antécédents d'infections des voies respiratoires récurrentes.

Méthodologie : étude de phase III comparative versus VTI, randomisée, ouverte.

Schéma vaccinal :

Au total, 2 187 enfants ont été inclus et randomisés (1 :1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- FLUENZ, 2 doses, n=1 101
- VTI intramusculaire¹², 2 doses, n=1 086

Dans le groupe VTI, la dose de vaccin était fonction de l'âge (0,25 ml chez les enfants âgés de 6 à 35 mois et 0,5 ml chez les enfants de plus de 35 mois).

¹¹ Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegul J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis J.* 2006 ; 25:870-879.

¹² Vaccin contenant 15µg de chacun des 3 sous-types.

Parmi les critères d'inclusion :

- âge compris entre 6 et moins de 72 mois à l'inclusion
- antécédents d'infections respiratoire récidivantes définis comme : 2 visites ou plus, dans les 12 derniers mois (ou depuis la naissance) chez un médecin pour infection respiratoire. Les infections respiratoires regroupaient notamment les rhumes, les otites moyennes aiguës, et les infections basses dont les bronchiolites, bronchites et pneumonies.

Parmi les critères de non-inclusion : vaccination grippale antérieure, toute vaccination dans un cadre expérimental le mois précédant l'inclusion, pathologie chronique grave (dont maladie neurologique progressive), syndrome de Down ou autre désordre cytogénétique, maladie du système immunitaire connue/suspectée ou traitement immunosuppresseur (incluant des corticoïdes par voie systémique), antécédents d'asthme sévère, prise d'aspirine dans les 2 semaines précédant l'inclusion.

Critère principal de jugement : efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI dans la prévention de la grippe confirmée par culture causée par des souches apparentées aux souches vaccinales.

La non-infériorité de FLUENZ par rapport au VTI était établie si la borne inférieure de l'IC_{90%} de l'efficacité relative était > à -0,5 et la supériorité était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} était > 0.

Parmi les critères secondaires :

- efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI dans la prévention de la grippe confirmée par culture, quelle que soit la souche virale,
- efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI sur :
 - l'incidence des otites moyennes aiguës,
 - l'incidence des hospitalisations, des visites médicales non programmées, du recours aux antibiotiques ou autres médicaments pour le traitement des infections des voies respiratoires, des épisodes de respiration sifflante associée à un syndrome grippal et jours d'absence à l'école ou structure de garde.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les patients inclus dans les deux groupes de traitement étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'origine ethnique et d'historique médical.

Près de 45% des patients de chaque groupe avaient des antécédents de respiration sifflante et environ 23% étaient asthmatiques.

Résultats

Les résultats d'efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI sont présentés dans le tableau 6 ci-dessous.

L'incidence de grippe confirmée par culture virale et causée par des souches antigéniquement apparentées à celles du vaccin a été de 2,3% (24/1050) dans le groupe FLUENZ versus 4,8% (50/1035) dans le groupe VTI. La supériorité de FLUENZ versus VTI a été démontrée, avec une efficacité relative de 52,7% (borne de l'IC_{95%} > 0).

D'après les analyses par sous-type de souche, la supériorité de FLUENZ n'a pas été démontrée pour le sous-type A/H3.

Tableau 6. Etude D153-P514 : résultats sur le critère principal (grippe confirmée par culture virale due à des souches antigéniquement apparentés aux souches vaccinales).

	FLUENZ N=1050		VTI N=1035		Efficacité relative %	IC95 %
	Nombre de cas de grippe n*	Taux d'attaque n/N	Nombre de cas de grippe n*	Taux d'attaque n/N		
<u>Population per protocole</u>						
Toutes souches du vaccin	24	2,3%	50	4,8%	52,7	[21,6 ; 72,2]
A/H1	0	0,0%	8	0,8%	100	[42,3 ; 100,0]
A/H3	12	1,1%	6	0,6%	-97,1	[-540,2 ; 31,5]
B	12	1,1%	37	3,6%	68,0	[37,3 ; 84,8]

* n=nombre d'enfants atteint d'une grippe confirmée par culture virale positive

L'efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI, quelle que soit la correspondance antigénique des souches, a été de 52,4 % ; IC_{95%} [24,6 ; 70,5].

Aucune différence statistiquement significative entre les deux vaccins n'a été observée pour l'incidence des OMA associées à une culture virale positive pour un virus de la grippe de souche antigéniquement apparentée au vaccin, avec 2 cas observés dans le groupe FLUENZ versus 6 dans le groupe VTI.

Il n'a pas été démontré de différence d'efficacité entre FLUENZ et le VTI sur l'incidence des hospitalisations, du recours aux antibiotiques ou autres médicaments pour le traitement des infections des voies respiratoires ou des épisodes de respiration sifflante associée à un syndrome grippal.

Dans le groupe FLUENZ, il a été observé un nombre statistiquement inférieur, par rapport au VTI, de visites imprévues chez un professionnel de santé (efficacité relative : 8,9% ; IC_{90%} [1,5 ; 15,8], différence absolue entre les groupes de 0,1 visite) et de jours d'absence à l'école/structure de garde (efficacité relative 16,2% ; IC_{90%} [10,4 ; 21,6], différence absolue entre les groupes de 0,4 jour).

3.1.2.3. Etude D153-P515¹³

Objectif principal : démontrer que l'efficacité du vaccin FLUENZ est non-inférieure à celle d'un vaccin trivalent inactivé injectable (VTI) en termes de prévention des cas de grippe confirmée par culture virale, sur une saison grippale, chez des enfants et adolescents asthmatiques, âgés de 6 à moins de 18 ans.

Méthodologie : étude de phase III comparative versus VTI, randomisée, ouverte.

Schéma vaccinal :

Au total, 2229 enfants ont été inclus et randomisés (1 :1) dans l'un des deux groupes de traitement suivants :

- FLUENZ, 1 dose, n=1114
- VTI intramusculaire¹⁴, 1 dose, n=1115

¹³ Fleming D, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006 ; 25:860-869.

¹⁴ Vaccin contenant 15µg de chacun des 3 sous-types.

Parmi les critères d'inclusion :

- âge compris entre 6 et 17 ans à l'inclusion
- patient ayant un asthme stable et médicament traité (diagnostic clinique basé sur la classification ICD9¹⁵ et patient devait avoir reçu au moins un médicament pour le traitement de l'asthme dans les 12 derniers mois),

Parmi les critères de non-inclusion : vaccination grippale antérieure, toute vaccination dans un cadre expérimental le mois précédant l'inclusion, pathologie chronique grave (dont maladie neurologique progressive), syndrome de Down ou autre désordre cytogénétique, maladie du système immunitaire connue/suspectée ou traitement immunosuppresseur (incluant des corticoïdes à haute dose¹⁶ par voie systémique), antécédents d'asthme sévère, prise d'aspirine dans les 2 semaines précédant l'inclusion.

Critère principal de jugement : efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI dans la prévention de la grippe confirmée par culture causée par des souches apparentées aux souches vaccinales.

La non-infériorité de FLUENZ par rapport au VTI était établie si la borne inférieure de l'IC_{90%} de l'efficacité relative était >-0,5 et la supériorité était établie si la borne inférieure de l'IC_{95%} était > 0.

Parmi les critères secondaires :

- efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI dans la prévention de la grippe confirmée par culture, quelle que soit la souche virale,
- efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI sur l'incidence des exacerbations d'asthme, des hospitalisations, des visites médicales non programmées, du recours aux antibiotiques ou autres médicaments pour le traitement des infections des voies respiratoires et des jours d'absence à l'école ou structure de garde, liés à la grippe.

Caractéristiques des patients à l'inclusion :

Les patients inclus dans les deux groupes de traitement étaient comparables en termes d'âge, de sexe, d'origine ethnique et d'historique de l'asthme (âge de diagnostic, nombre d'hospitalisations, traitements antérieurs et en cours).

Environ 69% (1539/2229) des patients de chaque groupe prenaient un traitement par corticoïdes inhalés.

Résultats :

Les résultats d'efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

L'incidence des gripes confirmées par culture virale et causées par des souches antigéniquement apparentées à celles du vaccin a été de 4,1% (46/1109) dans le groupe FLUENZ et de 6,4% (70/1102) dans le groupe VTI. FLUENZ a ainsi démontré une efficacité supérieure à celle du VTI, avec une efficacité relative de 34,7% (borne de l'IC_{95%} > 0).

D'après les résultats par sous-type de souche, la non-infériorité de FLUENZ par rapport au VTI n'a pas été démontrée pour le sous-type A/H3.

¹⁵ ICD9 pour *International Classification of Diseases, Ninth revision*.

¹⁶ Une « haute dose » était définie par une dose ≥ 2 mg/kg/j (enfant de moins de 10kg) ou ≥ 20 mg/j de prednisolone ou son équivalent. Pour être inclus, les patients qui avaient déjà reçu de hautes doses de corticoïdes devaient avoir interrompu leur traitement depuis au moins 1 mois avant l'inclusion.

Tableau 7. Etude D153-P515 : résultats sur le critère principal (grippe confirmée par culture virale due à des souches antigéniquement apparentés aux souches vaccinales).

	FLUENZ	VTI	Efficacité		
	Cas de grippe* n (%)	Cas de grippe* n (%)	Efficacité relative %	IC90%	IC95%
<u>Population per protocole</u>					
Toutes souches du vaccin	46 (4,1)	70 (6,4)	34,7	(9,4 ; 53,2)	(3,9 ; 56,0)
A/H1	0 (0,0)	5 (0,5)	100,0	(18,5 ; 100,0)	(-8,4 ; 100,0)
A/H3	12 (1,1)	12 (1,1)	0,6	(-111,7 ; 53,4)	(-141,8 ; 59,2)
B	34 (3,1)	53 (4,8)	36,3	(6,6 ; 56,8)	(0,1 ; 59,8)
<u>Population en ITT</u>					
Toutes souches du vaccin	46 (4,1)	70 (6,3)	34,2	(8,7 ; 52,9)	(3,2 ; 55,7)

* n=nombre d'enfants atteint d'une grippe confirmée par culture virale positive

L'efficacité relative de FLUENZ par rapport au VTI, quelle que soit la correspondance antigénique des souches, a été de 31,9 % ; IC_{95%} [1,1 ; 53,5], avec une incidence de grippe de 4,5% dans le groupe FLUENZ versus 6,6% dans le groupe VTI.

Il n'a pas été montré de différence significative entre les deux groupes en termes d'incidence des exacerbations d'asthme, des hospitalisations, des visites médicales non programmées, du recours aux antibiotiques ou autres médicaments pour le traitement des infections des voies respiratoires et des absences à l'école ou structure de garde.

3.1.3. Données issues des méta-analyses

Ne seront pas détaillées dans l'avis :

- la méta-analyse de Belshe 2008¹⁷ car fondée sur 3 études incluses dans la méta-analyse de Rhorer 2009.
- la méta-analyse de Osterholm 2011¹⁸, puisqu'aucune étude randomisée évaluant le VTI chez des patients âgés de 2 à 17 ans (population de l'AMM) n'a été incluse.

3.1.3.1. Méta-analyse de Rhorer, 2009¹⁹

La méta-analyse de Rhorer avait pour objectif d'évaluer l'efficacité protectrice du vaccin vivant atténué FLUENZ par rapport à un placebo et à un vaccin trivalent inactivé injectable (VTI).

Cette méta-analyse a inclus 9 études cliniques pédiatriques randomisées dont les 8 études décrites précédemment dans l'avis, soit 6 études versus placebo (AV006, D153-P501, D153-P502, D153-P504, D153-P513, D153-P522) et 3 études versus VTI (D153-P514, D153-P515, M1-CP111), correspondant à près de 25 000 enfants âgés de 6 à 71 mois et 2000 enfants âgés de 6 à 17 ans.

En fonction des études les enfants recevaient une 1 ou 2 doses de vaccin au cours d'une première saison grippale, et pouvaient recevoir 1 dose lors de la saison grippale suivante. Le critère de jugement a été l'efficacité du vaccin FLUENZ en termes de diminution du nombre de cas de grippe confirmée par culture virale positive, par rapport au groupe comparateur.

¹⁷ Belshe RB, Ambrose CS, Tingting Y. Safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 2–7 years of age. *Vaccine* 26S. 2008 ; D10–D16

¹⁸ Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 36–44

¹⁹ Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka N, Malinoski F, Wittes J. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 27. 2009 ; 1101–1110.

Résultats :

➤ Efficacité de 2 doses de FLUENZ chez des enfants naïfs de vaccination grippale

Par rapport au placebo, l'efficacité globale de FLUENZ chez des enfants âgés de moins de 3 ans a été de 77 % (IC_{95%} [72 %, 80 %], p< 0,001) vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées aux souches vaccinales et de 72 % vis-à-vis des souches non apparentées.

En fonction du sous-type de la souche virale, l'efficacité de FLUENZ a été de 85 % vis-à-vis du sous-type A/H1N1, de 76 % pour le sous-type A/H3N2 et de 73 % pour le sous-type B (souches antigéniquement apparentées).

➤ Efficacité d'1 dose de FLUENZ chez des enfants naïfs de vaccination grippale

Par rapport au placebo, l'efficacité de FLUENZ après l'administration d'une dose a été de 60% (p<0,001) vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées, avec une incidence de grippe confirmée par culture virale de 6 % dans le groupe FLUENZ et de 15 % dans le groupe placebo.

➤ Efficacité d'1 dose de FLUENZ chez des enfants vaccinés l'année précédente par FLUENZ

Par rapport au placebo, l'efficacité d'une revaccination avec une dose de FLUENZ chez des enfants ayant reçu deux doses de FLUENZ la saison précédente a été de 87 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées. Il a en effet été observé une incidence de la grippe confirmée par culture virale de 2% chez les enfants recevant FLUENZ et de 13 % chez les enfants recevant le placebo.

➤ Efficacité de FLUENZ versus un VTI

Les données comparatives reposent sur les résultats combinés de 3 études ayant inclus approximativement 13000 enfants âgés de 6 mois à 17 ans.

Dans les études comparant 2 doses de FLUENZ à 2 doses de VTI, chez des enfants de moins de 6 ans naïfs de vaccination, l'efficacité relative de FLUENZ a été de 46% vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées. Dans les études ayant inclus des enfants plus âgés (de 6 à 17 ans) précédemment vaccinés, ceux ayant reçu une dose de FLUENZ ont présenté 35% moins de grippe que ceux qui avaient reçu une dose du VTI.

Les auteurs ont conclu notamment que :

- FLUENZ a démontré son efficacité par rapport au placebo, sans qu'il n'ait été mis en évidence de différence en fonction de l'âge des enfants ou du sous-type viral.
- dans les études réalisées versus VTI, l'efficacité de FLUENZ a toujours été supérieure à celle du VTI.

A noter que certains des auteurs ont déclaré avoir été rémunérés en tant que consultants par MedImmune, filiale d'AstraZeneca, titulaire du vaccin vivant atténué intra-nasal aux Etats-Unis notamment.

3.1.3.2. Méta-analyse de Belshe, 2010²⁰

Cette méta-analyse avait pour objectif de déterminer si l'efficacité du vaccin FLUENZ variait en fonction de l'âge des enfants vaccinés.

Quatre études cliniques pédiatriques randomisées ont été incluses dans cette méta-analyse : 1 étude versus placebo (AV006 : enfants âgés de 15 à 83 mois) et 3 études versus VTI (M1-CP111, D153-P514, D153-P515 : enfants âgés de 6 mois à 17 ans).

Au vu des résultats de cette méta-analyse, les auteurs ont notamment conclu que l'efficacité protectrice de FLUENZ ne variait pas en fonction de l'âge :

- chez les enfants âgés de 15 à 84 mois par rapport au placebo,
- chez les enfants entre 6 mois et 17 ans par rapport au VTI.

²⁰ Belshe RB, Toback SL, Tingting Y, Ambrose CS. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2010 ; 4(3), 141–145.

A noter qu'à la date de publication de cette méta-analyse, trois des auteurs étaient salariés de MedImmune, filiale d'AstraZeneca, titulaire du vaccin vivant atténué intra-nasal aux Etats-Unis notamment.

3.1.3.3. Block, 2011²¹

Cette analyse poolée avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de FLUENZ sur l'incidence des otites moyennes aiguës (OMA) par rapport à un placebo et à un vaccin trivalent inactivé injectable (VTI), étant établi que le virus de la grippe peut être associé à une OMA chez l'enfant.

Cette analyse a inclus 8 études cliniques pédiatriques randomisées, soit 6 études versus placebo (dont les études AV006, D153-P501, D153-P502, D153-P504 et D153-P513) et 2 études versus VTI (D153-P514, M1-CP111).

Sur les 24 046 enfants âgés de 6 à 83 mois inclus, 47% des enfants étaient âgés de moins de 24 mois, 84% étaient en bonne santé et 11% avaient des antécédents de respiration sifflante.

L'efficacité de FLUENZ contre les otites moyennes aiguës était l'un des critères secondaires des études retenues.

Résultats :

Dans l'analyse groupée des 2 études versus VTI, l'incidence de l'OMA associée à une grippe confirmée par culture virale quelle que soit la correspondance antigénique de la souche a été de 0,6% (28/4966) chez les enfants vaccinés par FLUENZ et de 1,2% (61/4971) chez les enfants ayant reçu le VTI. Ainsi, l'efficacité relative de FLUENZ dans la prévention d'une OMA associée à une grippe a été de 54,0% (IC95% : [27,0% ; 71,7%]) par rapport au TIV. Dans les essais versus placebo, l'efficacité absolue de FLUENZ a été de 85,0 % (IC95% : [78,3 % ; 89,8 %]).

Chez les enfants atteints de grippe malgré la vaccination, l'incidence des OMA a été similaire dans le groupe FLUENZ et le groupe VTI (15,38% versus 15,33%).

A noter que la rédaction de cet article a été subventionnée par MedImmune.

3.2. Tolérance

3.2.1. Données de tolérance issues du RCP

Les données sur la tolérance de FLUENZ ont été recueillies chez plus de 28 500 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans à partir d'études cliniques et chez plus de 52 500 enfants et adolescents à partir d'études de tolérance post autorisation. Des données de tolérance supplémentaires ont été obtenues au cours de l'utilisation de ce vaccin après commercialisation.

L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études cliniques chez les patients a été une congestion nasale/rhinorrhée.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été les suivants:

- très fréquents ($\geq 1/10$) : congestion nasale/rhinorrhée, diminution de l'appétit, céphalées, malaise.
- fréquents ($\geq 1/100, < 1/10$) : myalgie, céphalée.

²¹ Block SL, Heikkinen T, Toback SL, Zheng W, Ambrose CS. The efficacy of live attenuated influenza vaccine against influenza-associated acute otitis media in children. The pediatric infectious disease journal. March 2011. Volume 30, number 3.

Dans l'étude clinique MI-CP111 (FLUENZ versus vaccin trivalent inactivé injectable), une augmentation du nombre d'hospitalisation (toutes causes confondues) a été observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 11 mois (6,1 % avec FLUENZ contre 2,6 % avec le vaccin grippal injectable). Le taux d'hospitalisation n'a pas augmenté chez les patients âgés d'un an et plus ayant reçu FLUENZ. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des épisodes de sifflement sur 42 jours chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % avec FLUENZ contre 3,8 % avec le vaccin grippal injectable) a été observée. La fréquence des épisodes de sifflement n'a pas augmenté chez les patients âgés d'un an et plus ayant reçu FLUENZ.

L'utilisation de FLUENZ n'est pas indiquée chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois.

De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et d'exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont également été observés après commercialisation.

3.2.2. Autres données de tolérance

Au cours des essais cliniques, la majorité des effets indésirables attendus rapportés a été d'intensité légère à modérée et de courte durée. Généralement, ils ont été moins nombreux lors de la deuxième dose que lors de la première dose en cas de primo-vaccination ou de vaccination annuelle.

Les effets indésirables les plus souvent rapportés, avec une incidence dans le groupe FLUENZ significativement supérieure à celle rapportée dans les groupes comparateurs, (placebo et vaccin inactivé injectable) étaient rhinorrhée/congestion nasale, céphalées et myalgies.

Les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de FLUENZ (à l'étranger) n'ont pas mis en évidence de signal particulier ou nouveau. Le profil de tolérance de FLUENZ chez les enfants âgés de 2 à 17 ans est conforme à celui présenté dans le RCP. Au cours de la période du 17 juin 2011 au 16 décembre 2011 (période du dernier PSUR), l'exposition au vaccin FLUENZ a été de 11,5 millions, tous âges confondus. L'exposition totale depuis la première AMM (2003) est de plus de 52 millions²².

L'analyse des données issues des essais cliniques et de l'utilisation post commercialisation montre que FLUENZ présente un profil de tolérance comparable à celui des vaccins inactivés injectables.

3.4. Conclusion

Les données d'efficacité protectrice de FLUENZ chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans reposent principalement sur les résultats de 5 études randomisées versus placebo et 3 études contrôlées versus un vaccin grippal trivalent inactivé injectable (VTI).

Ces études avaient toutes pour objectif d'évaluer l'efficacité de FLUENZ définie comme le pourcentage de diminution de l'incidence de la grippe dans le groupe FLUENZ par rapport soit au placebo, soit à un vaccin trivalent inactivé injectable.

²² Au cours des 4 premières années de commercialisation, FLUENZ était approuvé pour la vaccination des sujets âgés de 5 à 49 ans. Depuis 2007, l'indication de la vaccination par FLUENZ a été étendue aux enfants âgés de 24 à 59 mois.

Dans les 3 études contrôlées versus VTI, la supériorité de FLUENZ a été démontrée sur la réduction du nombre de cas de grippe causée par des souches apparentées aux souches vaccinales. Par rapport au VTI, la réduction absolue de l'incidence des gripes a été comprise entre 1,2 et 2,5%, soit une efficacité relative comprise entre 35% et 53% en fonction des études.

Dans l'étude M1-CP111 réalisée chez des enfants de 6 à 59 mois, cette incidence a été de 1,4% dans le groupe FLUENZ versus 2,4% dans le groupe VTI. Dans l'étude D153-P514 menée chez des enfants âgés de 6 à 71 mois ayant des antécédents d'infections des voies respiratoires basse récidivantes, l'incidence de la grippe a été de 2,3% dans le groupe FLUENZ versus 4,8%. Dans l'étude D153-P515 réalisée chez des enfants âgés de 6 à moins de 18 ans atteints d'asthme non sévère, l'incidence de la grippe a été de 4,1% dans le groupe FLUENZ versus 6,4% dans le groupe VTI.

Chez les patients âgés de 2 à 18 ans, il n'a pas été démontré de différence entre FLUENZ et le VTI sur l'incidence des hospitalisations ou du recours aux antibiotiques en lien avec une grippe.

Dans les études versus placebo, réalisées chez des enfants âgés de 6 à 71 mois en bonne santé, l'efficacité absolue de FLUENZ en termes d'incidence de grippe, vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées a varié entre 62,2% et 93,4% en fonction des études.

Concernant la tolérance de FLUENZ, les données de tolérance ont été recueillies chez plus de 28 500 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans à partir des études cliniques et chez plus de 52 500 enfants et adolescents à partir d'études de tolérance post autorisation. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment observés lors des études cliniques chez les patients recevant FLUENZ ont été une congestion nasale/rhinorrhée, des céphalées et des myalgies. Ces EI ont été observé plus fréquemment avec FLUENZ qu'avec le placebo ou le VTI.

Les données de pharmacovigilance recueillies depuis la commercialisation de FLUENZ à l'étranger n'ont pas mis en évidence de signal particulier.

FLUENZ présente un profil de tolérance comparable à celui des vaccins inactivés injectables.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves peuvent survenir chez les enfants notamment fragilisés par des maladies sous-jacentes.

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

Le rapport efficacité/effets indésirables est important.

Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents de 24 mois à moins de 18 ans (vaccins trivalents inactivés injectables).

Intérêt de santé publique :

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients (co-morbidités et/ou âge supérieur à 65 ans notamment). Elle constitue un fardeau de santé publique modéré. Lors d'épidémies de grippe, les taux d'infection les plus élevés sont observés chez les enfants. Les complications de la grippe sont particulièrement redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment). Le risque d'hospitalisation et de décès est élevé dans la première année de vie. Dans la sous-population des enfants et adolescents de 24 mois à 17 ans révolus et éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUENZ du fait d'une pathologie sous-jacente à l'exclusion des patients avec un asthme sévère et immunodéprimés, le fardeau peut être considéré comme faible.

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. L'amélioration du taux de couverture 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 les groupes cibles).

En France, le taux de couverture vaccinale estimé à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie pour la saison 2007-2008 était chez les enfants ciblés par les recommandations de 9,6% chez les moins de 10 ans et de 15% entre 10 et 19 ans²³. De fortes disparités des taux de couverture étaient constatées selon les affections de longue durée ciblées ; ainsi, 67,8% des enfants âgés de moins de 10 ans et atteints de mucoviscidose étaient vaccinés contre seulement 5,8% des enfants infectés par le VIH ou présentant un déficit immunitaire primitif. L'objectif de 75% de taux de couverture vaccinale n'ayant pas été atteint, le besoin de santé publique demeure.

Les données disponibles pour le vaccin vivant atténué intranasal FLUENZ versus un vaccin inactivé injectable reposent, lors d'une seule saison grippale, sur une réduction absolue de l'ordre de 1 à 3 % de l'incidence des cas de grippe confirmés en fonction des classes d'âge considérées. Chez les enfants atteints de pathologies sous-jacentes ciblées par les recommandations vaccinales, l'incidence des otites moyennes aiguës, des exacerbations d'asthme, des hospitalisations, et du recours aux antibiotiques n'a pas différé entre les groupes.

La meilleure acceptabilité de la voie d'administration chez l'enfant n'est pas documentée à ce stade.

²³ P Tuppin, S Samson, A Weill, P Ricordeau, H Allemand. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007-2008: apport des données de remboursement du régime général. Médecin et maladies infectieuses 2009 ; 39: 780-788.

Ces données ne permettent donc pas de présumer d'un impact supplémentaire de ce vaccin en termes de morbi-mortalité ou de taux de couverture vaccinale par rapport aux autres vaccins grippaux qui sont actuellement remboursés.

Par ailleurs, la tolérance en cas de vaccinations répétées au-delà de la 2^{ème} année n'est pas connue.

Enfin, d'une façon générale, l'impact en termes de santé publique reste dépendant de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations recommandées et ce d'autant que l'accès à ce vaccin, nécessitant une prescription médicale et disponible uniquement en collectivités, sera beaucoup moins aisé. Cet impact reste également dépendant de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

Ainsi, la réponse au besoin de santé publique identifié susceptible d'être apportée par la spécialité FLUENZ n'est pas évaluable à ce stade.

En conséquence, en l'état actuel des connaissances, dans les populations ciblées par les recommandations du HCSP, l'intérêt de santé publique pour la spécialité FLUENZ n'est pas quantifiable.

Le service médical rendu par FLUENZ est important dans les populations âgées de 24 mois à moins de 18 ans et recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

4.2. Amélioration du service médical rendu

Compte-tenu :

- d'un surcroît faible d'efficacité de FLUENZ par rapport au vaccin grippal inactivé injectable (réduction absolue de l'incidence des cas de grippe due aux souches apparentées aux souches vaccinales comprise entre 1,2% et 2,5%),
- des difficultés liées au circuit de dispensation, en raison d'un conditionnement inadapté à la ville qui restreint la disponibilité de FLUENZ aux collectivités et limite par conséquent la population pouvant bénéficier de ce vaccin,

la Commission considère que FLUENZ, administré par voie intranasale, n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de la grippe dans les populations âgées de 24 mois à moins de 18 ans et recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique, par rapport aux vaccins grippaux inactivés administrés par voie injectable.

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique

4.3.1. Recommandations vaccinales contre le virus de la grippe saisonnière

D'après le calendrier vaccinal 2012²⁴, la vaccination est recommandée chez 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 ;

²⁴ Calendrier vaccinal 2012. BEH 2012; 14-15.

- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, 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 ;
 - 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 ;
- 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 congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée.

4.3.2. Place de FLUENZ dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière²⁵

Le Haut Conseil de la santé publique a émis un avis en date du 21 octobre 2011 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin FLUENZ, dans lequel il est indiqué que le vaccin grippal nasal FLUENZ « peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 24 mois à 17 ans révolus et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2011) en raison de maladies sous-jacentes favorisant la

²⁵ Avis du 21 octobre 2011 du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin FLUENZ.

survenue de complications graves de la grippe. » Il souligne l'intérêt de ce vaccin en primo-vaccination grippale, ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune. Chez les enfants âgés de moins de 9 ans non vaccinés antérieurement contre la grippe, il est recommandé une seconde dose au moins 4 semaines plus tard.

Il précise que « Comme tout vaccin vivant, ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage. Il peut cependant être utilisé chez les enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère (c'est-à-dire lymphocytes CD4 > 15 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou CD4 > 200/mm³ chez les enfants âgés de plus de 5 ans). »

A noter que d'après son RCP, FLUENZ est contre-indiqué chez les enfants et adolescents immunodéprimés en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur (leucémie aiguë ou chronique, lymphome, infection par le VIH symptomatique, immunodéficiences cellulaires et prise de corticostéroïdes à fortes doses) et ne doit pas être administré aux enfants et adolescents présentant un asthme sévère, populations ciblées par la vaccination grippale dans le calendrier vaccinal 2012. .

La Commission ne recommande pas l'utilisation préférentielle de FLUENZ par rapport aux vaccins grippaux injectables.

4.4. Population cible

La population cible de FLUENZ est représentée par les enfants âgés de 24 mois à moins de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

En 2007-2008, 953 796 enfants et adolescents de moins de 19 ans ont été ciblés par la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière mise en place par le régime général de l'assurance maladie²⁶.

Selon une enquête du GEIG (groupement d'expertise et d'information sur la grippe) de 2010, le taux d'enfants de 0 à 14 ans avec une pathologie ciblée par les recommandations de vaccination antigrippale était estimé à 9,2 % ce qui correspondrait en appliquant ce taux à la population des 2 à 17 ans à 1 178 000 enfants et adolescents²⁷.

Le vaccin FLUENZ ne doit pas être administré chez :

- les enfants et adolescents immunodéprimés en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur (contre-indication de FLUENZ)²⁸ ;
- les enfants et adolescents ayant un asthme sévère estimés à environ 11 % des enfants asthmatiques dans l'enquête du GEIG²⁷.
-

Au total la population cible de FLUENZ serait comprise entre 850 000 et au maximum 1 million d'enfants et adolescents de 2 à 17 ans chaque année.

En pratique, compte tenu du circuit de dispensation de FLUENZ, disponible uniquement en collectivités, la population susceptible de recevoir FLUENZ sera beaucoup plus limitée.

²⁶ Tuppin, P., Samson, S., Weill, A., Ricordeau, P., Allemand, H. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007-2008 : apport des données de remboursement du régime général. Médecine et Maladies Infectieuses 2009 ; 39 ; 780-788.

²⁷ Weil-Olivier C, Lina B. Vaccination coverage with seasonal and pandemic influenza vaccines in children in France, 2009-2010 season. Vaccine 2011;29:7075-7079.

²⁸ A noter que les recommandations de vaccination du HCSP ont été élargies à tous les sujets immunodéprimés en décembre 2010. Cette population n'était donc pas comprise dans les enquêtes de Tuppin et du GEIG.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans les indications, posologies de l'AMM et dans les populations recommandées par le calendrier vaccinal en vigueur.

Conditionnement :

Le conditionnement par boîte de 10 pulvérisateurs est adapté aux collectivités.

Néanmoins, la Commission souligne que ce conditionnement inadapté à la ville implique que toute administration de FLUENZ (primo-vaccination et rappel) devra se faire au cours d'une hospitalisation ou d'une consultation en établissement de santé, ce qui limite fortement la population pouvant bénéficier de cette vaccination et soulève des difficultés en termes d'organisation des soins.