



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

11 juillet 2018

*Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018*

***vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté***

### **VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie**

**B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille attachée (CIP : 34009 300 677 2 7)**

**B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL sans aiguille (CIP : 34009 300 677 5 8)**

Laboratoire SANOFI PASTEUR EUROPE

Code ATC	<b>J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« VAXIGRIPTETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants <u>à partir de 6 mois</u> pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin. VAXIGRIPTETRA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).</b>
<b>ASMR</b>	<b>En l'absence de données d'efficacité clinique comparant VAXIGRIPTETRA à un vaccin trivalent, la Commission considère que VAXIGRIPTETRA 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 chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination est recommandée.</b>
<b>ISP</b>	<b>VAXIGRIPTETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 6 mois pour prévenir la grippe. Cet impact 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.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>VAXIGRIPTETRA peut être utilisé selon son AMM chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 11 août 2016 Extension d'indication : 31 janvier 2018 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2017 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 demande d'inscription des spécialités VAXIGRIPTETRA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une extension d'indication pédiatrique chez les nourrissons et les enfants **âgés de 6 mois à 3 ans** pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

Initialement, VAXIGRIPTETRA était indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants **à partir de 3 ans**. Dans cette indication, VAXIGRIPTETRA a obtenu un SMR important et une ASMR V lors de son inscription (avis du 27 septembre 2017).

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« VAXIGRIPTETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants **à partir de 6 mois** pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

VAXIGRIPTETRA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles.»

## 04 POSOLOGIE

Cf. RCP et calendrier vaccinal<sup>1</sup> pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation de VAXIGRIPTETRA.

<sup>1</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Disponible en ligne : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

## « **Posologie**

D'après l'expérience clinique acquise avec le vaccin trivalent, la revaccination annuelle avec le vaccin grippal est recommandée en raison de la durée de l'immunité conférée par le vaccin et parce que les souches de virus grippal en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.

*Adultes* : une dose de 0,5 mL.

### *Population pédiatrique*

- Enfants âgés de 6 mois à 17 ans : une dose de 0,5 mL.  
Chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose de 0,5 mL devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Enfants âgés de moins de 6 mois: la sécurité et l'efficacité de VAXIGRIPTETRA n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

## **Mode d'administration**

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

L'injection intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, ou dans le muscle deltoïde chez les enfants à partir de 36 mois et chez les adultes. »

Contrairement à la forme trivalente du vaccin, l'administration à demi-dose chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 6 mois à 3 ans n'est pas mentionnée dans le RCP compte tenu de l'absence de différence significative en termes de réactogénicité dans les études disponibles<sup>2</sup>.

## **05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS**

---

Selon le RCP : « Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec VAXIGRIPTETRA.

D'après l'expérience clinique acquise avec VAXIGRIP, VAXIGRIPTETRA peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Des sites d'injection distincts et des aiguilles différentes doivent être utilisés en cas d'administration concomitante. »

## **06 BESOIN MEDICAL**<sup>3,4</sup>

---

La grippe est une maladie virale aiguë, fréquente et très contagieuse qui, dans la majorité des cas, ne présente pas de caractère de gravité et est spontanément résolutive en une semaine environ. Chez certains sujets à risque et notamment les sujets âgés, les complications liées à la grippe peuvent cependant être graves et engager le pronostic vital. Chez l'enfant la symptomatologie de la grippe est d'autant moins typique que l'enfant est jeune. Les complications sont redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment). Les enfants sont les premiers atteints lors d'une épidémie ordinaire de grippe et représentent le principal réservoir du virus.

<sup>2</sup> Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017–18 Influenza Season. MMWR Recomm Rep 2017;66(No. RR-2):1–20. Disponible en ligne : <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6602a1>.

<sup>3</sup> Avis du HCSP du 9 septembre 2016 relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=575>

<sup>4</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 27 septembre 2017. VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2800428/fr/vaxigriptetra-vaccin-quadrivalent-contre-la-grippe-saisonniere](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2800428/fr/vaxigriptetra-vaccin-quadrivalent-contre-la-grippe-saisonniere)

Dans les pays tempérés, la grippe se manifeste le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières. En France métropolitaine, 2,5 millions de personnes seraient concernées chaque année en moyenne, majoritairement des enfants et des adolescents, alors que la mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés.

La vaccination reste le principal outil de prévention, l'objectif principal étant de réduire le nombre de décès et de complications graves chez les personnes à risque ciblées par les recommandations vaccinales. Pour la population pédiatrique, il est recommandé de vacciner les nourrissons et les enfants à risque en raison de maladies sous-jacentes, à partir de l'âge de 6 mois.

Initialement, trois vaccins grippaux quadrivalents injectables disposaient d'une autorisation de mise sur le marché pour la prévention de la grippe en France : FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 3 ans et INFLUVACTETRA chez l'adulte (18 ans et plus).

A l'instar de la population adulte, le poids des virus grippaux de type B est en moyenne inférieur à celui des virus de type A mais il persiste un besoin médical à disposer de vaccins quadrivalents injectables pour la vaccination des nourrissons et des enfants âgés entre 6 et 35 mois chez lesquels la vaccination est recommandée compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B<sup>5</sup>.

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

Les vaccins contre la grippe inactivés injectables disponibles en France sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
<b>Vaccin inactivé injectable trivalent</b>			
<b>INFLUVAC</b> (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant <b><u>à partir de 6 mois.</u></b>	SMR : important ASMR : non applicable	Oui
<b>Vaccins inactivés injectables quadrivalents</b>			
<b>FLUARIXTETRA</b> (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>GlaxoSmithKline</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant <b><u>à partir de 6 mois.</u></b>	<u>Population adulte (20/05/2015) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés <u>Population pédiatrique :</u> en cours d'évaluation	Oui
<b>INFLUVAC TETRA</b> (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte de <b><u>plus de 18 ans.</u></b>	SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui

<sup>5</sup> Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012.

Disponible en ligne : [https://www.mesvaccins.net/textes/20121123\\_influenza\\_grippe\\_position\\_paper\\_oms\\_wer8747.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/20121123_influenza_grippe_position_paper_oms_wer8747.pdf)

## 07.2 Comparateurs non médicamenteux

Les mesures d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.

### ► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

<b>Date de l'avis</b>	27 septembre 2017
<b>Indication</b>	VAXIGRIPTETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants <u>à partir de 3 ans</u> pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.
<b>SMR</b>	Important
<b>ASMR</b>	Au vu des données disponibles, la Commission considère que VAXIGRIPTETRA 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, dans les populations recommandées.
<b>Population cible</b>	La Commission considère qu'environ 16 millions de personnes sont éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par VAXIGRIPTETRA.

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'extension d'indication pédiatrique repose essentiellement sur les résultats de l'étude de phase III (GQM05) ayant comparé l'efficacité clinique de VAXIGRIPTETRA (QIV) au placebo et son immunogénicité à celle de deux vaccins trivalents VAXIGRIP, l'un contenant la souche B/Victoria (TIV1), l'autre une souche B/Yamagata (TIV2) chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé non antérieurement vaccinés.

### 09.1 Efficacité et immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée grâce à 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 inactivé<sup>6</sup> (Tableau 1). En l'absence de critères spécifiques définis chez l'enfant, les critères de l'EMA pour l'adulte de 18 à 60 ans ont été appliqués pour l'évaluation de VAXIGRIPTETRA dans

<sup>6</sup> 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.

les populations pédiatriques. Les réponses immunitaires chez l'enfant doivent être au minimum non inférieures aux réponses documentées chez les groupes pour lesquels l'efficacité a été démontrée.

**Tableau 1. 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 <sup>a</sup>	> 70%	> 60%
Taux de séroconversion <sup>b</sup>	> 40%	> 30%
Facteur de séroconversion <sup>c</sup>	> 2,5	> 2,0

<sup>a</sup> Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est ≥ 1:40

<sup>b</sup> Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 1 : 40. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination ≥ 1 :10,, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4.

<sup>c</sup> Rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre la post- et la pré-vaccination

A noter que des recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014. Selon ces recommandations<sup>7</sup>, 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). L'EMA estime donc que davantage d'études sont nécessaires pour mieux définir et valider des corrélats de protection.

De plus, pour une indication incluant l'utilisation chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, une démonstration de l'efficacité vaccinale protectrice de la prévention de la grippe est également exigée.

#### ► Étude GQM05 chez les nourrissons et enfants sains âgés de 6 à 35 mois

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité et l'immunogénicité de 2 doses de VAXIGRIPTETRA chez des nourrissons et des enfants non antérieurement vaccinés âgés de 6 à 35 mois.

Etude GQM05	
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, contrôlée versus placebo pour l'évaluation de l'efficacité ou par deux vaccins trivalents injectables (l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée) pour l'évaluation de l'immunogénicité. Cette étude a été réalisée au cours des saisons grippales 2014-2015 et 2015-2016, dans 49 centres (Afrique du Sud, Espagne, France, Grèce, Honduras, Italie, Philippines, République dominicaine, Roumanie).
<b>Principal critère d'inclusion</b>	Nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent de vaccination grippale ;</li> <li>• Administration d'un vaccin dans les 4 semaines précédant ou suivant l'administration du vaccin étudié ;</li> <li>• Administration d'un médicament modifiant l'immunité ou d'immunoglobulines ou de tout autre produit sanguin dans les 3 mois précédant l'inclusion ;</li> <li>• Déficit immunitaire connu ou suspecté ;</li> <li>• Maladie chronique pouvant interférer avec les résultats de l'étude.</li> </ul>

<sup>7</sup> EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.

<b>Groupes de traitement</b>	<p>Les sujets ont été randomisés dans l'un des 4 groupes (2:2:1:1) pour recevoir deux doses à 28 jours d'intervalle du vaccin suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• VAXIGRIPTETRA (QIV) ;</li> <li>• VAXIGRIP (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria,</li> <li>• VAXIGRIP (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata.</li> <li>• Placebo</li> </ul>
<b>Principaux critères de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principal : efficacité en prévention des infections grippales dues à une souche vaccinale <u>ou</u> non vaccinale, confirmées biologiquement par PCR ou culture cellulaire, survenant au moins 14 jours après la deuxième dose ;</li> <li>• Secondaire : immunogénicité selon les critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.</li> </ul>
<b>Populations d'analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPE (<i>Per Protocol for Efficacy</i>) : sujets randomisés ayant reçu au moins deux doses de vaccin suivis au moins 14 jours après la vaccination, sans critères de déviation au protocole connus ;</li> <li>• PPI (<i>Per Protocol for Immunogenicity</i>) : sujets randomisés dans les centres d'Europe et d'Amérique Latine ayant reçu au moins une dose de vaccin et sans critères de déviation au protocole connus ;</li> <li>• OIAS (<i>Other Immunogenicity Analysis Sets</i>) : sujets randomisés ayant reçu au moins une injection de vaccin (QIV ou TIV) ou de placebo et chez lesquels les titres d'anticorps anti-HA, ont été analysés à J0 et après la dernière dose de vaccin.</li> </ul>
<b>Analyses statistiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'efficacité du vaccin (objectif principal) était démontrée lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 97% était supérieure à 20%. L'analyse principale a porté sur la population PPE.</li> <li>• Non-infériorité par rapport aux TIV pour les 4 souches : l'hypothèse de non-infériorité de VAXIGRIPTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des 4 souches du vaccin, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (<math>MGT_{QIV}/MGT_{TIV}</math>) était <math>&gt; 0,667</math> (1/1,5). L'analyse principale a porté sur la population PPI.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>En considérant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• L'absence d'efficacité pour les gripes liées à des souches non vaccinales et une efficacité de 45% pour celles liées à des souches vaccinales ;</li> <li>• L'erreur unilatérale de type I de 0,01247 ;</li> <li>• La borne inférieure de l'intervalle de confiance <math>&gt;20\%</math> ;</li> </ul> <p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 8 536 pour démontrer l'efficacité avec une puissance 80%.</p>

## Résultats

Au total, 5 806 nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois non antérieurement vaccinés ont été randomisés : 2 721 dans le groupe QIV, 2 715 dans le groupe placebo, 183 dans le groupe TIV1 et 186 dans le groupe TIV2. Les sujets vaccinés étaient, en moyenne, âgés de  $19,7 \pm 8,4$  mois.

Le nombre des cas de grippe confirmés biologiquement (toutes souches confondues) a été de 120 cas sur 2 489 dans le groupe QIV contre 245 sur 2 491 dans le groupe placebo correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 50,98 % ; IC 97 % [37,36 ; 61,86] (Tableau 2). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

**Tableau 2. Étude GQM05 : efficacité clinique (analyse principale – population PPE)**

Grippe confirmée biologiquement	QIV (N=2 489)	Placebo (N=2 491)	Efficacité [IC <sub>97%</sub> ]
Souche A et/ou B, n(%)	120 (4,82)	245 (9,84)	50,98 [37,36 ; 61,86]
Souches vaccinales, n(%)	24 (0,96)	76 (3,05)	68,40 [47,07 ; 81,92]

<b>Type A</b>	65 (2,61)	147 (5,90)	55,75 [40,35; 67,47]
A/H1N1	11 (0,44)	44 (1,77)	74,98 [50,77; 88,35]
A/H3N2	53 (2,13)	103 (4,13)	48,50 [27,59; 63,75]
Inconnue	1 (0,04)	0 (0,0)	NA
<b>Type B</b>	58 (2,33)	106 (4,26)	45,24 [23,88; 60,94]
B/Victoria	12 (0,48)	20 (0,80)	39,95 [-28,98; 73,24]
B/Yamagata	26 (1,04)	63 (2,53)	58,70 [33,81; 74,90]
Inconnue	21 (0,84)	25 (1,00)	15,93 [-56,45; 55,25]

N : nombre de sujets analysés (population totale)

n : nombre de sujets remplissant les critères énumérés

IC : intervalle de confiance

A l'exception de la souche B/Victoria, la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps (Tableau 3) et de taux de séroconversion (Tableau 4). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

Concernant la souche B/Victoria, l'agence en charge de l'AMM a considéré que l'absence de démonstration de non infériorité de VAXIGRIPTETRA par rapport aux vaccins trivalents était acceptable au vue de l'augmentation importante des MGT et de la démonstration de non infériorité chez les enfants âgés de 3 à 8 ans (étude GQM02).

**Tableau 3. Étude GQM05 : Rapports MGT<sub>QIV</sub>/MGT<sub>TIV</sub>, stratifiés par groupe d'âge, à J28 post-vaccination (population PPI)**

Souche	QIV		TIV*		QIV/TIV
	n	MGT [IC <sub>95%</sub> ]	n	MGT [IC <sub>95%</sub> ]	Rapport des MGT [IC <sub>95%</sub> ]
A/H1N1	300	650 [549 ; 769]	320	629 [530 ; 746]	1,03 [0,81 ; 1,31]
A/H3N2	300	1 075 [917 ; 1 261]	320	989 [845 ; 1158]	1,09 [0,87 ; 1,36]
B/Victoria	300	593 [519 ; 678]	152	806 [657 ; 988]	0,74 [0,58 ; 0,93]
B/Yamagata	300	997 [863 ; 1 153]	168	983 [824 ; 1 172]	1,01 [0,80 ; 1,28]

\* Selon la souche évaluée, cette colonne fait référence soit aux sujets recevant TIV1, soit aux sujets recevant TIV2, soit à l'ensemble des sujets recevant TIV

**Tableau 4. Etude GQM05 : Taux de séroprotection à J0 et J56 (analyse principale – population OIAS)**

Souche	QIV n (%)	TIV1 n (%)	TIV2 n (%)
A/H1N1	308 (90,3)	150 (87,2)	161 (90,4)
A/H3N2	308 (90,3)	152 (88,4)	156 (87,6)
B/Victoria	337 (98,8)	171 (99,4)	4 (2,2)
B/Yamagata	330 (96,8)	58 (33,9)	177 (99,4)

## 09.3 Tolérance

### 9.3.1 Données cliniques

Chez les enfants âgés de moins de 3 ans, le profil de tolérance de VAXIGRIPTETRA repose sur les données issues de l'étude clinique GQM05. Au cours de cette étude 1 614 enfants âgés de 6 à 35 mois ont reçu au moins une dose de VAXIGRIPTETRA, 367 ont reçu le vaccin trivalent VAXIGRIP dirigé contre la souche de la lignée B/Yamagata ou B/Victoria, et 1 612 ont reçu le placebo.

L'événement indésirable (EI) local le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été la douleur au site d'injection (dans 26,8 % des cas avec VAXIGRIPTETRA, dans 29,4 % des cas avec un vaccin trivalent et 21,6 % des cas avec le placebo). L'EI systémique le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été l'irritabilité (32,3 % avec VAXIGRIPTETRA, 34,9 % avec un vaccin trivalent et 24,5 % avec le placebo).

Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été :

- perte d'appétit (28,9 % versus 27,9 % et 28,4 %) ;
- cris/pleurs anormaux (27,1% versus 31,9% et 29,7%) ;
- malaises (26,8 % versus 25,2 % et 24,5 %) ;
- fièvre (20,4% versus 20,2% et 18,2%) ;
- vomissements (16,1 % versus 17,0 % et 17,2 %) ;
- céphalées (11,9 % versus 10,6 % et 11,4 %) ;
- somnolences (13,9 % versus 19,2 % et 14,2%)
- érythème au site d'injection (17,2 % versus 8,9 % et 12,9 %),
- induration au site d'injection (9,1 % versus 6,7 % et 4,9 %),

En général, les EI ont été d'intensité légère et sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination avec une résolution spontanée dans les 3 jours suivant leur apparition.

En outre, un EI grave considéré comme lié à la vaccination a été rapporté après vaccination par VAXIGRIPTETRA (un cas de convulsion fébrile). Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté.

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

Le profil de tolérance de VAXIGRIPTETRA a été globalement comparable à celui de VAXIGRIP dans cette population.

### 9.3.2 Données complémentaires

#### **RCP :**

Certains risques particuliers, communs aux vaccins grippaux saisonniers inactivés, sont signalés dans le RCP :

- **Effets indésirables potentiels** (observés au cours de la surveillance après commercialisation de VAXIGRIP et/ou VAXIGRIPTETRA) :
  - Affections du système immunitaire : hypersensibilité, telle que rash, érythème généralisé et choc anaphylactique
  - Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite,
  - Affections vasculaires : vascularites, telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas.

### **Plan de gestion des risques (PGR) :**

Les risques potentiels importants suivis dans le cadre du PGR associé à l'AMM sont :

- Réactions anaphylactiques,
- Convulsions (dont convulsions fébriles),
- Syndrome de Guillain-Barré
- Névrite (dont paralysie de Bell),
- Encéphalite/myélite,
- Vascularite,
- Thrombocytopénie.

## **09.4 Résumé & discussion**

VAXIGRIPTETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable disposant d'une AMM chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans depuis aout 2016. Il s'agit d'un vaccin à virion fragmenté contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (VAXIGRIP) précédemment disponible en France.

Son extension d'indication aux nourrissons et enfants à partir de l'âge de 6 mois repose sur les données d'immunogénicité, d'efficacité clinique et de tolérance issue de l'étude GQM05 réalisée chez des nourrissons et des enfants en bonne santé, âgés de 6 à 35 mois, non précédemment vaccinés. Cette étude a évalué l'efficacité clinique versus placebo et l'immunogénicité versus la formulation trivalente VAXIGRIP. Aucune donnée n'est disponible chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans à risque particulier tel que les immunodéprimés.

Dans cette étude, le nombre des cas de grippe confirmés biologiquement (toutes souches confondues) a été de 120 cas sur 2 489 dans le groupe QIV contre 245 sur 2 491 dans le groupe placebo correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 50,98 % ; IC 95 % [37,36 ; 61,86].

La réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA a également été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents pour les souches A et la souche B/ Yamagata. Concernant la souche B/Victoria, l'agence en charge de l'AMM a considéré que l'absence de démonstration de non infériorité de VAXIGRIPTETRA par rapport aux vaccins trivalents était acceptable au vue de l'augmentation importante des MGT et de la démonstration de non infériorité chez les enfants âgés de 3 à 8 ans (étude GQM02). Les taux de séroprotection ont également été supérieurs aux seuils protecteurs établis par l'EMA.

Le profil de tolérance de VAXIGRIPTETRA chez les nourrissons et les enfants de moins de 3 ans est globalement comparable à celui de VAXIGRIP avec une fréquence similaire d'événements indésirables locaux et généraux. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : douleurs au site d'injection et irritabilité. Les données de tolérance après administration d'une dose de 0,5mL dans cette population et notamment par rapport à l'administration à demi-dose (0,25mL) restent cependant limitées.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact favorable de VAXIGRIPTETRA sur la morbi-mortalité des nourrissons et des enfants à risques de complications de la grippe.

En conséquence, VAXIGRIPTETRA, au même titre que les autres vaccins contre la grippe disponibles dans cette population contribue à répondre au besoin médical dans la prévention de cette infection et de ses complications.

Selon le calendrier vaccinal 2018, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes<sup>1</sup> :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse<sup>8</sup> ;
- 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 (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, thalasso-drépanocytose ;
  - diabète de type 1 et de type 2 ;
  - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose<sup>9</sup> ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> , sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire

<sup>8</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). 16 février 2012.

<sup>9</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. 22 février 2012.

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

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

### **Place de VAXIGRIPTETRA dans la stratégie**

VAXIGRIPTETRA peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

## **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 /effets indésirables de VAXIGRIPTETRA est important.

▀ Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez le nourrisson et l'enfant à partir de 6 mois (vaccins trivalents inactivés injectables et FLUARIXTETRA).

▀ VAXIGRIPTETRA peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

▀ Intérêt de santé publique :

Comme chez l'adulte et l'enfant âgés de plus de 3 ans, compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (plus de 1 100 cas graves ayant conduit à une hospitalisation en réanimation pour la saison 2015-2016),
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
- du fait que la vaccination représente l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications,
- de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75% minimum dans les populations ciblées par la vaccination,
- du besoin médical à disposer de vaccins quadrivalents injectables pour les prochaines saisons grippales compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B,
- de l'efficacité de VAXIGRIPTETRA, comparable à celle de VAXIGRIP,
- de sa tolérance satisfaisante et comparable de celle de VAXIGRIP,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

VAXIGRIPTETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 6 mois pour prévenir la grippe. Cet impact 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.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VAXIGRIPTETRA est important dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.**

**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 de l'AMM et pour les populations d'enfants âgés de 6 mois à 3 ans chez lesquelles la vaccination est recommandée.**

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

## **011.2** Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données d'efficacité clinique comparant VAXIGRIPTETRA à un vaccin trivalent, la Commission considère que VAXIGRIPTETRA 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 chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination est recommandée.

## **011.3** Population cible

Dans son extension d'indication pédiatrique avant l'âge de 3 ans, la population cible de VAXIGRIPTETRA est représentée par les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans ciblés par les recommandations vaccinales de prévention de la grippe.

Considérant que les personnes de moins de 18 ans invitées à se faire vacciner sont majoritairement atteintes d'une affection de longue durée (ALD 1, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28 et 30), environ 14 000 nourrissons et enfants de moins de 3 ans seraient éligibles à la vaccination contre la grippe.

**Sur la base de ces éléments, la population cible des nourrissons et enfants âgés de 6 mois et 3 ans éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par VAXIGRIPTETRA serait au minimum de 14 000.**

Selon les données transmises par l'Assurance maladie, près de 94 000 personnes âgées de 6 mois à 17 ans affiliées au régime général ont été ciblées par la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière lors de la saison 2017-2018. Ainsi, environ 120 000 personnes de moins de 18 ans seraient invitées à se faire vacciner chaque année en France.

# **012** RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

## ► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription et d'utilisation.