

Avis n° 2020.0054/AC/SEESP du 1^{er} octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place de FLUENZ TETRA, vaccin vivant atténué, quadrivalent, administré par voie intra-nasale, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants de plus de 2 ans

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 1^{er} octobre 2020,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu le règlement intérieur de la commission technique des vaccinations et notamment son article IV.3 ;

Vu la saisine du Directeur général de la santé du 28 Août 2020 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

La Haute Autorité de Santé, dans le contexte de l'épidémie de SARS-Cov2 et d'une possible tension d'approvisionnement concernant les vaccins antigrippaux pour la saison 2020-2021, considère que FLUENZ TETRA, vaccin vivant atténué, quadrivalent, administré par voie intra-nasale, peut être utilisé, conformément à son autorisation de mise sur le marché, chez les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus, pour lesquels la vaccination antigrippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de grippe, telles que définies dans le calendrier vaccinal 2020¹.

La HAS précise que ce vaccin n'est pas actuellement commercialisé en France ; il sera mis à disposition dans le cadre d'une importation de doses à titre exceptionnel, afin de prévenir une possible tension d'approvisionnement des vaccins antigrippaux. Les conditions d'accès à ce vaccin seront définies par le ministère des solidarités et de la santé.

Dans le contexte de la pandémie de COVID-19 où la vaccination antigrippale revêt une importance particulière, le mode d'administration non injectable de ce vaccin pourrait améliorer l'acceptabilité et la couverture vaccinale de la population cible².

Par ailleurs, dans un contexte de pénurie de vaccins grippaux inactivés, l'utilisation du vaccin FLUENZ TETRA chez les enfants pour qui la vaccination est recommandée pourrait permettre l'économie de doses de vaccins inactivés au profit des adultes.

La HAS rappelle :

- l'importance de la vaccination antigrippale chez les enfants à risque en référence au calendrier des vaccinations 2020 ;
- que le vaccin antigrippal vivant atténué nasal est utilisé depuis 2003 aux USA, initialement dans sa forme trivalente et depuis 2012 dans sa forme quadrivalente. Ce vaccin est recommandé chez les personnes âgées de 2 à 49 ans. Le 22 juin 2016, le Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) a recommandé

¹ Calendrier vaccinal 2020, consultable sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

² Marien AG, Hochart A, Lagrée M, Diallo D, Martinot A, Dubos F. Parental acceptance of an intranasal vaccine: example of influenza vaccine. Arch Pediatr 2019;26(2):71-4. <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2018.11.002>

- que ce vaccin ne soit pas utilisé pendant les saisons grippales 2016-2017 et 2017-2018, en raison d'une moindre efficacité constatée pendant les saisons 2013 à 2016³ ;
- toutefois, ce phénomène (non constaté en Europe) a été corrigé par un changement de souche et le vaccin est à nouveau recommandé depuis la saison 2018-2019 ;
 - que le vaccin trivalent (FLUENZ) a obtenu une AMM européenne en janvier 2011⁴ sur la base d'études évaluant son efficacité versus placebo et versus vaccin trivalent inactivé. Le vaccin quadrivalent FLUENZ TETRA a obtenu une AMM en décembre 2013 sur la base des études démontrant l'efficacité du vaccin trivalent et de données d'immunogénicité comparant vaccins trivalent et quadrivalent. En Europe, FLUENZ TETRA est indiqué chez les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus.
 - que le HCSP a indiqué dans ses avis sur FLUENZ en 2011⁵ et FLUENZ TETRA en 2014⁶ qu'ils pouvaient être utilisés « *dans le cadre de leur AMM, chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe* » ; cet avis soulignait également l'intérêt à pouvoir disposer d'un tel vaccin vivant atténué, notamment en primovaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune.
 - que la Commission de la transparence a rendu en 2012 un avis favorable à l'inscription de FLUENZ⁷ sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités (le conditionnement de cette formulation par 10 unités ne permettait pas un usage en ville), sur la base de 5 essais randomisés versus placebo et de 3 essais de non-infériorité versus vaccins inactivés injectables ;
 - que la Commission de la transparence a également rendu en 2015 un avis favorable⁸ à l'inscription de FLUENZ TETRA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication « *prévention de la grippe chez l'enfant et l'adolescent âgés de 24 mois à moins de 18 ans, aux posologies de l'AMM et également dans les populations pour lesquelles la vaccination antigrippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de grippe.* »

La HAS précise, au regard du résumé des caractéristiques du produit (RCP)⁹ FLUENZ TETRA :

- que ce vaccin est notamment contre-indiqué chez les « *enfants et adolescents présentant un déficit immunitaire 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.* »
- qu'en revanche, il n'est pas contre-indiqué « *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.* ».

³ Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ACIP votes down use of LAIV for 2016-2017 flu season. Atlanta: CDC; 2016. <https://www.cdc.gov/media/releases/2016/s0622-laiv-flu.html>

⁴ European Medicines Agency. Fluenz Tetra influenza vaccine (live attenuated, nasal). London: EMA; 2016 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz-tetra>

⁵ Haut Conseil de santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué) 21 octobre 2011. Paris: HCSP; 2011. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=235>

⁶ Haut conseil de santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FluenzTetra® 10 juillet 2014. Paris: HCSP; 2014. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=448>

⁷ Haute Autorité de Santé. FLUENZ, suspension pour pulvérisation nasale. Vaccin grippal (vivant atténué, nasal) B/10 pulvérisateurs de 0,2 ml (CIP: 34009 223 884 65). Avis de la commission de la transparence du 18 juillet 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-08/fluenz_18072012_ct12345.pdf

⁸ Haute Autorité de Santé. FLUENZ TETRA suspension pour pulvérisation nasale B/1 pulvérisateur (CIP : 34009 300 111 7 1) B/10 pulvérisateur (CIP : 34009 279 376 6 8). Avis de la commission de la transparence du 29 avril 2015. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13920_FLUENZ_TETRA_PIC_INS_Avis3_CT13920.pdf

⁹ European Medicines Agency. Fluenz Tetra. Résumé des caractéristiques du produit. Londres: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_fr-0.pdf

- que, s'agissant d'un vaccin vivant atténué, et même si le RCP ne le mentionne pas clairement, le calendrier des vaccinations contre-indique son usage pendant la grossesse et prévoit qu'une « *grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination. Cependant une vaccination avec un vaccin vivant, réalisée par inadvertance au cours de la grossesse, bien qu'étant contre-indiquée, n'est pas une indication à interrompre la grossesse* ».
- que le vaccin FLUENZ TETRA « *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* ».
- qu'« *il convient d'informer les personnes vaccinées que FLUENZ TETRA est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés et qu'il est donc conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination). Les études cliniques avec FLUENZ 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* ».
- que le schéma vaccinal comporte l'instillation de 0,1ml de vaccin dans chaque narine et qu'en primovaccination le schéma comporte 2 administrations espacées d'au moins 4 semaines.

La HAS constate également, sur la base d'une revue non systématique de la littérature effectuée depuis 2013 (année de la primo-inscription de ce vaccin) sur l'efficacité, l'efficience et la tolérance de FLUENZ TETRA :

- que les nouvelles données analysées, notamment l'actualisation en 2018 de la méta-analyse de la Revue Cochrane¹⁰ ayant comparé l'efficacité et la tolérance des vaccins antigrippaux (vaccins vivants atténués (VVA) par voie nasale et vaccins inactivés injectables) par rapport au placebo ou à l'absence d'intervention, sur 7718 enfants en bonne santé, montrent que les VVA ont une efficacité globale de 78% par rapport au placebo (risk-ratio RR = 0,22 (IC95% = [0,11 ; 0,41]) dans la protection contre la grippe confirmée au laboratoire ;
- qu'à ce jour le bilan réalisé par l'ANSM le 07 septembre 2020, relatif au profil de sécurité d'emploi de FLUENZ TETRA, à partir des données de sécurité recueillies, d'une part chez plus de 2200 enfants d'âge compris entre 2 et 17 ans, durant le développement clinique de FLUENZ TETRA, et d'autre part pour plus de 136 millions de doses distribuées dans le monde, ne font pas état de signal particulier au décours de l'administration de ce vaccin ;
- qu'en Europe, le vaccin grippal vivant atténué est utilisé chez les enfants depuis 2015 en Finlande. Par ailleurs, le Royaume Uni a mis en place depuis 2013 un programme de vaccination comportant une montée en charge progressive dont l'objectif est de vacciner tous les enfants âgés de 2 à 16 ans avec une seule dose de vaccin antigrippal vivant atténué¹¹.

La HAS rappelle que la voie d'administration intranasale du vaccin FLUENZ TETRA pourrait améliorer la couverture vaccinale antigrippale, toujours insuffisante par rapport à l'objectif de 75% fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé¹², dans la population de son indication, comparativement à celle des autres vaccins antigrippaux qui s'administrent par voie injectable. Elle regrette cependant l'absence de démonstration formelle de cette hypothèse.

¹⁰ Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. The Cochrane database of systematic reviews 2018;2(2):CD004879. https://www.cochrane.org/CD004879/ARI_vaccines-preventing-influenza-healthy-children

¹¹ McGuire A, Drummond M, Keeping S. Childhood and adolescent influenza vaccination in europe: A review of the evidence London: LSE Enterprise; 2015. <https://www.lse.ac.uk/business-and-consultancy/consulting/assets/documents/childhood-adolescent-influenza-vaccination-in-europe.pdf>

¹² European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States. Overview of vaccine recommendations for 2017–2018 and vaccination coverage rates for 2015–2016 and 2016–2017 influenza seasons. Technical report. Stockholm: ECDC; 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf>

Elle constate également l'absence de données comparatives directes permettant d'évaluer l'efficacité clinique de FLUENZ TETRA par rapport aux vaccins tétravalents injectables actuellement disponibles en France, en particulier dans la population pédiatrique couverte par l'AMM.

La HAS précise que cet avis est en accord avec les préconisations du calendrier vaccinal 2020 et celles de l'Organisation mondiale de la santé en matière de vaccination.

Pour plus de renseignements, le calendrier des vaccinations 2020 est consultable sur le site du Ministère des solidarités et de la santé : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 1^{er} octobre 2020.

Pour le collège :
La présidente,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé