

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****22 novembre 2017***Date d'examen par la Commission : 22 novembre 2017***vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface****INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie****B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille attachée (CIP : 34009 301 177 2 1)**

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	Inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte (18 ans et plus). L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. »

SMR	Important dans la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans, uniquement dans les populations pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.
ASMR	Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées.
ISP	INFLUVAC TETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles contre 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	INFLUVAC TETRA, vaccin quadrivalent inactivé injectable, peut être utilisé chez les adultes à partir de l'âge de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.
Recommandations	La Commission regrette qu'INFLUVAC TETRA n'ait pas fait l'objet d'un développement chez l'enfant, contrairement aux autres vaccins inactivés injectables. Elle souligne la nécessité de disposer de vaccins grippaux ayant une AMM chez les nourrissons et les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour les saisons grippales à venir.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 8 septembre 2017 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 de la spécialité INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

INFLUVAC TETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable. Il s'agit d'un vaccin à antigènes de surface 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 (INFLUVAC) disponible en France depuis 1998 et indiquée à partir de l'âge de 6 mois.

A noter que deux autres vaccins grippaux quadrivalents injectables sont autorisés en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans, les vaccins FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA. Contrairement à FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA, INFLUVAC TETRA est indiqué uniquement chez l'adulte âgé de 18 ans et plus.

En France, la stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande ainsi que soient vaccinés (calendrier vaccinal 2017¹) :

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

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf

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

Le HCSP a émis en septembre 2016 un avis relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière² dans lequel il « *confirme que les vaccins quadrivalents inactivés pourront être utilisés selon leur AMM dans le cadre de la stratégie vaccinale française, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.*

Les données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France n'apportent pas d'éléments nouveaux permettant, en l'absence de données d'efficacité clinique comparatives, de privilégier l'utilisation des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle. Bien que le poids de la grippe B soit moindre que celui de la grippe A, le remplacement du vaccin trivalent par le vaccin quadrivalent - justifié par l'évolution divergente des deux lignées de virus B - paraît le plus probable.

La priorité reste de disposer de vaccins pour la saison prochaine et les suivantes et d'améliorer la couverture vaccinale des populations ciblées par les recommandations. »

Par ailleurs, la Haute Autorité de santé (HAS) a émis en novembre 2017 un avis relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA dans lequel elle considère que « *INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 18 ans) et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès* »³.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.

INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte (18 ans et plus).

L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. »

04 POSOLOGIE

Cf. RCP et calendrier vaccinal¹ pour l'ensemble des informations relatives aux modalités d'utilisation d'INFLUVAC TETRA.

« Posologie

Adultes : 0,5 mL.

Population pédiatrique :

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité d'INFLUVAC TETRA chez les enfants n'ont pas été établies.

Mode d'administration

La vaccination doit être pratiquée par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde. »

² 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>

³ Avis de la Haute Autorité de santé relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2742985/fr/vaccination

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon le RCP : « Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Si INFLUVAC TETRA est administré en même temps que d'autres vaccins, les injections doivent être pratiquées sur des membres différents. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés. »

06 BESOIN MEDICAL^{2,4,5}

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

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

Il existe trois types de virus grippaux : les virus de type A et B qui sont à l'origine des épidémies saisonnières, et le virus C qui n'occasionne que des cas sporadiques. Ces virus se caractérisent par une grande variabilité génétique leur permettant d'évoluer rapidement. Cette évolution peut s'opérer par deux mécanismes :

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

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

Depuis 1985 deux lignées de virus grippal B (B/Victoria et B/Yamagata) circulent alternativement ou concomitamment pendant les saisons épidémiques. De ce fait, la composition vaccinale

⁴ Avis du HCSP du 10 juillet 2014 relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FLUENZTETRA. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=448>

⁵ Avis du HCSP du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429>

incluant une seule souche de virus grippal de type B peut ne pas être en adéquation avec la souche circulante. Ces deux lignées sont différentes sur le plan génétique et antigénique et continuent à évoluer pour leur propre compte, ce qui rend de plus en plus aléatoire la possibilité d'une immunité croisée. Ces constatations ont amené l'OMS à reconnaître l'intérêt de disposer de vaccins quadrivalents incluant deux souches B dans une note de synthèse sur les vaccins grippaux⁶ publiée en novembre 2012 et à recommander l'inclusion d'une souche B de chaque lignée dans la composition des vaccins quadrivalents depuis la saison 2013-2014⁷. A ce jour, aucune recommandation d'utilisation préférentielle des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents n'a cependant été émise par l'OMS.

Les données épidémiologiques et virologiques issues des différents réseaux de surveillance épidémiologiques de la grippe permettent d'apprécier le poids de la grippe de type B en France métropolitaine au cours des 13 dernières saisons grippales (2003-2004 à 2016-2017) :

- les virus B ont été moins souvent détectés que les virus A parmi les consultants pour syndromes grippaux en médecine ambulatoire ;
- les virus B ont dominé uniquement lors de 3 saisons et n'ont pas circulé lors de 5 saisons ;
- la corrélation entre l'augmentation du nombre de virus B et celle du nombre de consultations pour syndrome grippal semble faible alors qu'elle paraît plus élevée pour le virus A ;
- une inadéquation de lignée entre la souche de virus B circulante et la souche vaccinale a été observée pour 3 des 8 saisons où le virus B circulait et notamment pour la saison 2015-2016.

En outre, d'après les données observées en France depuis plus de 10 ans, la part du virus B dans les formes graves est moindre et il n'existe pas de population à risque de grippe B clairement définie.

En France, malgré l'autorisation de mise sur le marché d'un vaccin grippal quadrivalent injectable (FLUARIXTETRA) depuis 2013, seuls les vaccins trivalents injectables ont été mis à disposition pour les campagnes de vaccination des dernières saisons grippales. Ces vaccins contenaient :

- deux souches de virus de type A : A/H1N1 et A/H3N2 ;
- une souche de virus de type B : lignée Yamagata (pour la saison 2015-2016) ou lignée Victoria (pour la saison 2016-2017).

Aussi, et bien que le poids du virus B soit inférieure à celui du virus A, il persiste un besoin médical à disposer de vaccins quadrivalents injectables pour la vaccination de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B.

⁶ Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/20121123_influenza_grippe_position_paper_oms_wer8747.pdf

⁷ Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season. 21 February 2013. Disponible sur : http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

Parmi les vaccins contre la grippe inactivés injectables disposant d'une AMM en France, seuls les vaccins trivalents présentés dans le tableau ci-dessous sont actuellement commercialisés.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
Vaccins trivalents			
IMMUGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. Indiqués chez l'adulte et chez l'enfant à partir de <u>6 mois</u> .	SMR : important ASMR : non applicable	Oui
INFLUVAC (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan Medical SAS</i>			
VAXIGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur</i>			
Vaccin quadrivalent			
FLUARIXTETRA (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>GlaxoSmithKline</i>	Prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de <u>3 ans</u> .	<u>Avis du 20/05/2015</u> : SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Non
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur Europe</i>		<u>Avis du 27/09/2017</u> : SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	

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 cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

INFLUVAC TETRA dispose d'une AMM identique à celle de la France en Allemagne, Belgique, Malte, Irlande et Royaume-Uni. Dans ces pays, la demande de prise en charge est en cours d'évaluation.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique d'INFLUVAC TETRA a reposé essentiellement sur une étude de phase III (étude IFQ3001) ayant comparé INFLUVAC TETRA (QIV) à deux vaccins grippaux trivalents INFLUVAC (l'un contenant la souche B/Yamagata (TIV-1) l'autre une souche B/Victoria (TIV-2), chez l'adulte âgé de 18 ans et plus.

Aucune étude ayant évalué l'efficacité protectrice d'INFLUVAC TETRA n'a été réalisée.

09.1 Immunogénicité

L'immunogénicité d'INFLUVAC TETRA a été évaluée au travers de la mesure des anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA).

L'interprétation des résultats a été réalisée conformément aux critères établis par l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'obtention d'une AMM pour un vaccin grippal inactivé⁸ (Tableau 1).

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 ^a	> 70%	> 60%
Taux de séroconversion ^b	> 40%	> 30%
Facteur de séroconversion ^c	> 2,5	> 2,0

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

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

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

A noter que de nouvelles recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014. Selon ces recommandations⁹, 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.

► Etude IFQ3001 réalisée chez les adultes âgés de plus de 18 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA par rapport à celle induite par un vaccin trivalent injectable, chez des sujets âgés de plus de 18 ans.

⁸ Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMEA). 12 mars 1997.

⁹ EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.

Etude IFQ3001

Méthode	<p>Etude de non-infériorité de phase III, multicentrique, randomisée, double-aveugle, contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée.</p> <p>Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2014-2015, dans 20 centres (Allemagne, Belgique, Hongrie, Lettonie, Lituanie).</p>
Principal critère d'inclusion	Sujets âgés de 18 ans ou plus.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Administration d'un vaccin grippal dans les 6 mois précédant l'inclusion ; • Traitement modifiant l'immunité ; • Anomalie fonctionnelle significative pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale ; • Immunodépression.
Groupes de traitement	<p>Les sujets étaient randomisés dans l'un des 3 groupes (7:1:1) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> • INFLUVAC TETRA (QIV) ; • INFLUVAC (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata (recommandée pour la saison grippale 2014-2015) ; • INFLUVAC (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria. <p>Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur âge : 18-61 ans et ≥ 61 ans.</p>
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des 4 souches de virus, mesurée à J22 de la vaccination (critère principal) ; • Taux de séroconversion.
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> • FA (<i>Full Analysis sample</i>) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels des données d'immunogénicité post-vaccination sont disponibles ; • PP (<i>Per Protocol</i>) : sujets de la population FA, sans critères de déviation au protocole connus.
Analyses statistiques	<ul style="list-style-type: none"> • Non-infériorité par rapport aux TIV pour les souches communes (objectif principal) : l'hypothèse de non-infériorité d'INFLUVAC TETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (MGT_{QIV}/MGT_{TIV}) était $< 1,5$. L'analyse principale a porté sur la population PP. • Supériorité par rapport aux TIV pour la souche B additionnelle (objectif secondaire) : l'hypothèse de supériorité d'INFLUVAC TETRA pour la souche B non commune était testée en comparant les MGT entre les formulations trivalentes et quadrivalentes en utilisant un modèle ANOVA ajusté sur l'âge et le centre (test bilatéral au seuil 0,05). L'analyse principale a porté sur la population FA.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires dans le groupe INFLUVAC TETRA a été estimé à 1 540 afin de pouvoir documenter le profil de tolérance. Ce nombre a été estimé à 220 sujets dans chaque groupe comparateur afin de pouvoir démontrer la non-infériorité avec une puissance d'au moins 95%.

Résultats

Au total, 1 980 sujets ont été randomisés. Parmi eux, 1 977 ont reçu au moins une dose de vaccin dont 1 973 pour lesquels les données d'immunogénicité post-vaccination ont été recueillies : 1 533 dans un groupe INFLUVAC TETRA (QIV), 220 dans le groupe INFLUVAC-B/Yamagata (TIV1) et 220 dans le groupe INFLUVAC-B/Victoria (TIV2).

Les sujets vaccinés étaient âgés, en moyenne, de 55,7 ans avec un âge médian de 61 ans [18-91]. Près de la moitié d'entre eux (47%) avaient précédemment été vaccinés contre la grippe saisonnière.

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion (Tableau 2). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues au protocole.

Tableau 2. Etude IFQ3001 : Non-infériorité – Rapports MGT_{QIV}/MGT_{TIV}, 22 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)

Souche	Groupe d'âge (effectifs QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT (écart-type)	MGT (écart-type)	Rapport des MGT [IC _{95%}]
A/California/07/2009 (H1N1)	18-60 ans (n=218/758)	273,6 (3,68)	309,0 (3,88)	-
	> 60 ans (n=753/215)	126,9 (4,21)	157,2 (4,03)	-
	Total (n=1 511/433)	186,6	220,9	1,18 [1,023 ; 1,370]
A/Texas/50/2012 (H3N2)	18-60 ans (n=765/220)	443,0 (3,18)	475,2 (3,75)	-
	> 60 ans (n=759/216)	348,5 (3,85)	358,9 (3,67)	-
	Total (n= 1 524/436)	393,1	413,5	1,06 [0,928 ; 1,213]
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	18-60 ans (n=764/109)	162,7 (3,81)	127,7 (3,76)	-
	> 60 ans (n=756/106)	63,7 (4,10)	57,4 (4,21)	-
	Total (n=1 521/215)	152,9	142,0	0,88 [0,726 ; 1,071]
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	18-60 ans (n=763/109)	213,9 (3,59)	186,7 (4,51)	-
	> 60 ans (n=758/106)	109,0 (4,69)	107,2 (4,69)	-
	Total (n= 1520/215)	102,1	86,1	0,82 [0,677 ; 0,998]

* Selon la souche évaluée, cette colonne contient soit un des groupes TIV (souches B), soit les groupes TIV poolés (souches A)

Note : MGT et IC95% calculés avec un modèle ANOVA ajusté sur l'âge et le centre

Par ailleurs, INFLUVAC TETRA a induit une réponse immunitaire supérieure à celle induite par les vaccins trivalents pour la souche B additionnelle non incluse dans le vaccin trivalent (Tableau 3).

Tableau 3. Etude IFQ3001 : Supériorité - Rapports MGT_{QIV}/MGT_{TIV}, 22 jours post-vaccination (population FA)

Souche	Effectifs QIV/TIV	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT	MGT	Rapport des MGT [IC _{95%}], p
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	n=1526/218	153,1	64,1	0,41 [0,334 ; 0,493], < 0,0001
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	n=1525/220	101,9	47,2	0,45 [20,374 ; 0,552], < 0,0001

* Chaque souche B a été comparée au vaccin TIV ne contenant pas cette souche

Note: MGT et IC95% calculés avec une analyse de variance ajustée sur l'âge et le centre

Données d'immunogénicité descriptives

Aucune analyse statistique des critères établis par l'EMA (taux de séroprotection et de séroconversion, facteur de séroconversion) n'était prévue au protocole. Cependant, les taux de séroconversion observés après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 4).

Tableau 4. Etude IFQ3001 : Taux de séroconversion obtenus après vaccination avec INFLUVAC TETRA (population FA)

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche N	Groupe d'âge	
		18-60 ans n, (%)	> 60 ans n, (%)
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	450 (59,4)	299 (39,3)
	A/H3N2	392 (51,3)	380 (50,3)
	B/Victoria	532 (70,2)	407 (53,6)
	B/Yamagata	452 (59,2)	378 (49,9)

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

Ainsi, dans le sous-groupe des sujets âgés d'au moins 60 ans il a été observé une réponse immunitaire plus faible que celle observée chez les 18-60 ans, quel que soit le vaccin reçu.

09.2 Tolérance

9.2.1 Données des études cliniques

La tolérance d'INFLUVAC TETRA a été évaluée dans une étude clinique durant laquelle 768 adultes âgés de 18 à 60 ans et 767 personnes âgées de plus de 60 ans ont reçu au moins une dose de ce vaccin.

L'événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été la douleur au site d'injection (16%). Les EI généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été : fatigue (11%) et céphalées (10%). En général, les EI ont été d'intensité légère et sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination puis se sont résolus dans la semaine suivant leur apparition. Ils ont été moins fréquents chez les personnes âgées de plus de 60 ans que chez les adultes âgés de 18 à 60 ans.

Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté. La tolérance d'INFLUVAC TETRA n'a pas été évaluée chez les enfants ni dans les populations à risque telles que les sujets asthmatiques ou immunodéprimés.

Le profil de tolérance d'INFLUVAC TETRA a été globalement comparable à celui d'INFLUVAC.

9.2.2 Données complémentaires

RCP :

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

- **Choc anaphylactique**
- **Effets indésirables rapportés avec INFLUVAC ou INFLUVAC TETRA :**
 - Affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire,
 - Affections du système immunitaire : réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angio-œdème,
 - Affections du système nerveux : névralgies, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré,
 - Affections vasculaires : vascularites, avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas,
 - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique.

Plan de gestion des risques (PGR) :

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

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients,
- Convulsions non fébriles,
- Effets indésirables de nature auto-immune (tels que syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite, maladie démyélinisante, vascularite, thrombocytopénie...),
- Echec de la vaccination.

09.3 Résumé & discussion

INFLUVAC TETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable indiqué dans l'immunisation active des adultes à partir de 18 ans. Il s'agit d'un vaccin à antigènes de surface 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 (INFLUVAC) disponible en France depuis 1998 et indiquée à partir de l'âge de 6 mois.

L'évaluation d'INFLUVAC TETRA repose sur des données d'immunogénicité et de tolérance issues d'une étude de phase III (étude IFQ3001) ayant comparé INFLUVAC TETRA (QIV) à deux vaccins grippaux trivalents INFLUVAC (l'un contenant la souche B/Yamagata (TIV-1) l'autre une souche B/Victoria (TIV-2), chez l'adulte âgé de 18 ans. Aucune étude n'a évalué l'efficacité clinique d'INFLUVAC TETRA.

Dans cette étude réalisée chez l'adulte âgé de plus de 18 ans :

- la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA contre les trois souches communes a été non-inférieure à celle d'INFLUVAC,
- la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA a été supérieure à celle du vaccin trivalent pour la souche B additionnelle,
- les taux de séroconversion observés ont été supérieurs aux seuils établis par l'EMA.

Cependant ces études ne permettent pas de conclure sur l'impact de l'ajout d'une souche B supplémentaire en termes d'efficacité protectrice contre la grippe.

Par ailleurs, aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les personnes de moins de 18 ans, notamment les enfants et les nourrissons, ou dans les populations à risque particulier telles que les immunodéprimés.

Les données de tolérance disponibles pour INFLUVAC TETRA sont encore limitées. D'après les données disponibles, suite à la vaccination de 1 535 adultes de 18 ans et plus, son profil de tolérance semble globalement comparable à celui d'INFLUVAC avec une fréquence similaire d'événements indésirables locaux et généraux. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : douleurs au site d'injection, fatigue et céphalées.

Discussion :

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact favorable d'INFLUVAC TETRA sur la morbi-mortalité.

En conséquence, INFLUVAC TETRA, au même titre que les autres vaccins disponibles contre la grippe contribue à répondre au besoin médical dans la prévention de cette infection et de ses complications mais uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans.

09.4 Programme d'études

Un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) a été approuvé par l'EMA. Des études chez les enfants âgés de 6 mois à 18 ans sont prévues ou en cours.

Selon le calendrier vaccinal 2017, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes¹⁰ :

- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - diabète de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepte les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose¹¹ ;
- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse¹² ;
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.

¹⁰ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf

¹¹ 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.

¹² 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.

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

La Commission rappelle que les professionnels de santé (excepté les libéraux) et autres professionnels en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées ».

INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM (à partir de 18 ans) dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle, 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 (immunogénicité)/effets indésirables de INFLUVAC TETRA est important.

► Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte âgé de plus de 18 ans (vaccins trivalents et quadrivalents inactivés injectables).

► Intérêt de santé publique :

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 INFLUVAC TETRA, établie sur la base de données d'immunogénicité et comparable à celle de INFLUVAC, uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans,
- de sa tolérance satisfaisante et comparable de celle d'INFLUVAC,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

INFLUVAC TETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles 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 INFLUVAC TETRA est important dans la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans, uniquement dans les populations pour lesquelles 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 recommandées.

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

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

011.3 Population cible (à l'exception des professionnels)

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

- personnes âgées de 65 ans ou plus : 13 millions¹³ ;
- personnes âgées de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque de complications pour la grippe saisonnière :
 - d'après les données de l'Assurance Maladie, environ 1,6 millions de personnes de moins de 65 ans ont été ciblées par la campagne vaccinale 2015-2016¹⁴ en raison d'une maladie chronique ;
 - les populations ciblées par les recommandations vaccinales mais qui ne peuvent être identifiées dans les bases de l'Assurance Maladie :
 - entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque grave de la grippe : cette population est difficilement quantifiable ;
 - femmes enceintes et personnes avec un IMC ≥ 40 kg/m² : on peut estimer leur nombre à environ 1,3 million. A noter que parmi ces personnes, il n'est pas possible d'estimer celles à la fois éligibles à la vaccination en raison d'une maladie chronique.

Parmi ces personnes, il n'est pas possible de quantifier le nombre d'adolescents et d'enfants de moins de 18 ans ne pouvant relever d'une vaccination par INFLUVAC TETRA en raison de son AMM à partir de 18 ans.

Ainsi, sur la base de ces éléments, on peut estimer à environ 16 millions le nombre de personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par INFLUVAC TETRA.

¹³ Données Insee au 1^{er} janvier 2017.

¹⁴ Campagne de vaccination grippe saisonnière 2016. Dossier de presse. 7 octobre 2016. Disponible en ligne : <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Lancement-de-la-campagne-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere>

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Autres demandes

La Commission regrette l'absence de données disponibles à ce jour chez l'enfant avec INFLUVAC TETRA, contrairement aux autres vaccins quadrivalents inactivés injectables.

Elle souligne la nécessité de disposer de vaccins grippaux ayant une AMM chez les nourrissons et les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour les saisons grippales à venir.