

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
11 juillet 2018

Date d'examen par la Commission : 13 juin 2018

vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté

FLUARIXTETRA, suspension injectable en seringue préremplie

B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL avec 1 aiguille (CIP : 34009 300 291 9 0)

B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL avec 2 aiguilles (CIP : 34009 300 292 2 0)

B/1 seringue pré-remplie en verre de 0,5 mL sans aiguille (CIP : 34009 274 425 9 9)

B/10 seringues pré-remplies en verre de 0,5 mL sans aiguille (CIP : 34009 300 291 6 9)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

Code ATC	J07BB02 (vaccin contre la grippe saisonnière)
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« FLUARIXTETRA est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants <u>à partir de 6 mois</u> pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin. L'utilisation de FLUARIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles. La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée car l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre ».

SMR	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).
ASMR	En l'absence de données d'efficacité clinique comparant FLUARIXTETRA à un vaccin trivalent, la Commission considère que FLUARIXTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination est recommandée.
ISP	FLUARIXTETRA 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	FLUARIXTETRA 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).

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale : 19 juin 2013 (procédure décentralisée) Extension d'indication : 2 février 2018 L'AMM est associée à un PGR.	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Classification ATC	2017 J J07 J07B J07BB J07BB02	Anti-infectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins viraux Vaccins antigrippaux Grippe, Antigène purifié

02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription des spécialités FLUARIXTETRA 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, FLUARIXTETRA était indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants **à partir de 3 ans**. Dans cette indication, FLUARIXTETRA a obtenu un SMR important et une ASMR V lors de son inscription (avis du 20 mai 2015).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« FLUARIXTETRA est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants **à partir de 6 mois** pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin.

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

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

04 POSOLOGIE

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

« **Posologie**

Adultes : une dose de 0,5 mL.

Population pédiatrique :

- Enfants à partir de 6 mois : une dose de 0,5 mL.
Pour les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant contre la grippe, une seconde dose devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines.
- Enfants de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité de FLUARIXTETRA chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Administer par voie intramusculaire. »

Contrairement à la forme trivalente du vaccin, la possibilité d'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 disponibles².

05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon le RCP : « FLUARIXTETRA peut être administré simultanément aux vaccins pneumococciques polysidiques chez les sujets âgés de 50 ans et plus.

Si FLUARIXTETRA doit être administré en même temps que d'autres vaccins injectables, les vaccins doivent toujours être administrés en des sites d'injection différents. »

06 BESOIN MEDICAL^{3,4}

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.

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

² 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>.

³ 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>

⁴ 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

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 inférieure 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 B⁵.

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
Vaccin inactivé injectable trivalent			
INFLUVAC (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant <u>à partir de 6 mois.</u>	SMR : important ASMR : non applicable	Oui
Vaccins inactivés injectables quadrivalents			
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant <u>à partir de 6 mois.</u>	<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
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte de <u>plus de 18 ans.</u>	SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui

⁵ Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012.

Disponible en ligne : https://www.mesvaccins.net/textes/20121123_influenza_grippe_position_papier_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

Date de l'avis	20 mai 2015
Indication	FLUARIXTETRA est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants <u>à partir de 3 ans</u> pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin.
SMR	Important
ASMR	FLUARIXTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe, dans les populations recommandées.
Population cible	La Commission considère qu'environ 15 millions de personnes sont éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUARIXTETRA.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'extension d'indication pédiatrique repose essentiellement sur les résultats de l'étude de phase III (D-QIV-004) ayant comparé l'efficacité de FLUARIXTETRA (QIV) à des vaccins non antigrippaux et évalué son immunogénicité chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé.

Une étude ayant comparé l'immunogénicité d'une primo-vaccination à celle d'une revaccination lors de la saison grippale suivante chez des enfants de 17 à 48 mois (D-QIV-009) a également été réalisée.

09.1 Efficacité et immunogénicité

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

L'interprétation des résultats a été réalisée conformément aux critères établis par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour l'obtention d'une AMM pour un vaccin grippal inactivé⁶ (Tableau 1). En l'absence de critères spécifiques définis chez l'enfant, les critères de

⁶ 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.

l'EMA pour l'adulte de 18 à 60 ans ont été appliqués pour l'évaluation de FLUARIXTETRA dans 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 ^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 ≥ 1:40

^b 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.

^c 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 recommandations⁷, 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 au travers de la prévention de la grippe dans un essai clinique est également exigée.

9.1.1 Étude D-QIV-004 chez les nourrissons et enfants sains âgés de 6 à 35 mois

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de FLUARIXTETRA dans la prévention de la grippe A ou B confirmée versus des vaccins non antigrippaux chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 à 35 mois.

Étude D-QIV-004	
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, contrôlée versus vaccins non-antigrippaux. Cette étude a été réalisée au cours de 5 saisons grippales de 2011 à 2014, dans 106 centres (Bangladesh, Belgique, République tchèque, République dominicaine, Honduras, Inde, Liban, Philippines, Pologne, Espagne, Thaïlande, Turquie, Royaume-Uni).
Principal critère d'inclusion	Nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois.
Principaux critères de non inclusion	- Administration d'un vaccin antigrippal ou d'immunomodulateurs dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - Traitement modifiant l'immunité ; - Immunodépression confirmée ou suspectée ;

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

	- Anomalie pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale ; - Maladie chronique pouvant interférée avec les résultats de l'étude.																					
Groupes de traitement	Les sujets ont été randomisés dans l'un des deux groupes (1 :1) pour recevoir FLUARIXTETRA ou un vaccin non antigrippal parmi : - HAVRIX (vaccin inactivé contre l'hépatite A) ; - VARILRIX (vaccin varicelleux vivant) ; - VARIVAX/PROVARIVAX (vaccin varicelleux vivant) ; - PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique conjugué 13-valent). Dans chaque groupe, le type de vaccins et/ou le nombre de doses reçu dépendaient de l'âge des enfants (< 12 mois ou ≥ 12 mois) et du statut vaccinal vis-à-vis de la grippe. <table><tr><th colspan="2" rowspan="2">Statut vaccinal vis-à-vis de la grippe</th><th colspan="2">QIV</th><th colspan="2">Contrôle</th></tr><tr><th>< 12 mois</th><th>≥ 12 mois</th><th>< 12 mois</th><th>≥ 12 mois</th></tr><tr><td rowspan="2">Vaccination antérieure avec au moins 2 doses à plus de 28 jours d'intervalle</td><td>Oui</td><td>NA*</td><td>1 dose (J0)</td><td>NA*</td><td>HAVRIX (J0)</td></tr><tr><td>Non</td><td colspan="2">2 doses espacées d'environ 28 jours (J0 + J28)</td><td>PREVENAR 13 (J0 + J28)</td><td>HAVRIX (J0) + VARILRIX ou VARIVAX/PROVARIVAX (J28)</td></tr></table> NA : Non applicable * Les enfants < 12 mois étaient considérés non primovaccinés contre la grippe	Statut vaccinal vis-à-vis de la grippe		QIV		Contrôle		< 12 mois	≥ 12 mois	< 12 mois	≥ 12 mois	Vaccination antérieure avec au moins 2 doses à plus de 28 jours d'intervalle	Oui	NA*	1 dose (J0)	NA*	HAVRIX (J0)	Non	2 doses espacées d'environ 28 jours (J0 + J28)		PREVENAR 13 (J0 + J28)	HAVRIX (J0) + VARILRIX ou VARIVAX/PROVARIVAX (J28)
Statut vaccinal vis-à-vis de la grippe				QIV		Contrôle																
		< 12 mois	≥ 12 mois	< 12 mois	≥ 12 mois																	
Vaccination antérieure avec au moins 2 doses à plus de 28 jours d'intervalle	Oui	NA*	1 dose (J0)	NA*	HAVRIX (J0)																	
	Non	2 doses espacées d'environ 28 jours (J0 + J28)		PREVENAR 13 (J0 + J28)	HAVRIX (J0) + VARILRIX ou VARIVAX/PROVARIVAX (J28)																	
Principaux critères de jugement	- Co-critères principaux : - efficacité en prévention des infections grippales modérées à sévères confirmées biologiquement par RT-PCR ; - efficacité en prévention des infections grippales (quelle que soit leur intensité) confirmées biologiquement par RT-PCR ; L'intensité modérée à sévère était définie par la présence de l'un des critères suivants : fièvre > 39°C, otite moyenne aiguë, maladie des voies respiratoires inférieures, complication extra-pulmonaire sévère, hospitalisation en soins intensifs ou supplémentation en oxygène pendant plus de 8 heures. - Secondaires : immunogénicité selon les critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.																					
Populations d'analyse	- TVC (<i>Total Vaccinated Cohort</i>) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin ; - ATP-E-Time to event : sujets de la population TVC avec censure lors des déviations au protocole ; - ATP-I (<i>According To Protocol pour l'immunogénicité</i>) : sujets de la population TVC sans critères de déviation pour lesquels des analyses d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins une des souches vaccinales.																					
Analyses statistiques	- L'analyse des co-critères principaux d'efficacité a été réalisée sur la population ATP-E-Time to event. L'efficacité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de l'efficacité vaccinale vs vaccin non grippal était > 25 % dans la prévention de la grippe confirmée par RT-PCR et d'intensité modérée à sévère et > 15% quelle que soit l'intensité de la grippe. - L'immunogénicité a été évaluée sur la population ATP-I : - à un seuil de significativité de α=0,025 si les co-critères principaux étaient atteints ; - à un seuil de significativité de α=0,0125 si seulement un des deux co-objectifs principaux était atteint.																					
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant : - Un taux d'attaque de 3,5% et une efficacité vaccinale de 55% dans la prévention de la grippe d'intensité modérée à sévère confirmée par RT-PCR ; - Un taux d'attaque de 9% et une efficacité vaccinale de 35% dans la prévention de la grippe confirmée par RT-PCR ; Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 10 500 (5 250 sujets par groupe) pour démontrer l'efficacité avec une puissance supérieure d'au moins 90%.																					

Résultats :

Au total, 12 018 nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois ont été randomisés : 6 006 dans le groupe QIV, 6 012 dans le groupe contrôle. Les sujets vaccinés étaient, en moyenne, âgés de 21,9 ± 8,0 mois.

Le nombre de cas de grippe modérées à sévères dues à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR a été de 90 cas sur 5 707 sujets dans le groupe QIV contre 242 sur 5 697 sujets dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe « modérée à sévère » de 63,2% ; IC 97,5% [51,8 ; 72,3].

Le nombre de cas de grippe (quelle que soit l'intensité) dues à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR a été de 344 cas dans le groupe QIV contre 662 dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 49,8% ; IC 97,5% [41,8 ; 56,8] (Tableau 2). Les résultats ont été cohérents dans l'analyse sur la population TVC prévue par le protocole.

Tableau 2. Étude D-QIV-004 : co-critères principaux d'efficacité (analyse principale – population ATP-E-Time to event)

Grippe A et/ou B confirmée biologiquement	QIV (N=5 707)	Vaccins contrôles (N=5 697)	Efficacité [IC _{97,5%}]
Modérée à sévère, n (% ; [IC _{97,5%}])	90 (1,58 ; [1,23 ; 1,99])	242 (4,25 ; [3,67 ; 4,89])	63,2 % [51,8 ; 72,3]
Quelle que soit l'intensité, n (% ; [IC _{97,5%}])	344 (6,03 ; [5,34 ; 6,77])	662 (11,62 ; [10,68 ; 12,61])	49,8 % [41,8 ; 56,8]

N : nombre de sujets par groupe, population ATP-E-Time to event

n : nombre de sujets rapportant au moins un épisode de grippe durant la période de suivi

IC : intervalle de confiance

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 28 jours (pour les sujets antérieurement vaccinés) ou 56 jours (pour les sujets non antérieurement vaccinés) après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 3).

Tableau 3. Etude D-QIV-004 : Réponse anti-HA de FLUARIXTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population ATP-I)

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	QIV
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	596 (80,2)
	A/H3N2	513 (68,8)
	B/Victoria	514 (69,3)
	B/Yamagata	605 (81,2)
Facteur de séroconversion, [IC _{95%}]	A/H1N1	14,0 [12,8 ; 15,3]
	A/H3N2	9,0 [8,2 ; 9,8]
	B/Victoria	9,3 [8,6 ; 10,2]
	B/Yamagata	16,7 [15,2 ; 18,3]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	640 (85,1)
	A/H3N2	612 (81,3)
	B/Victoria	539 (71,9)
	B/Yamagata	638 (84,7)

9.1.2 Étude D-QIV-009 de revaccination chez les nourrissons et enfants sains âgés de 17 à 48 mois

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité d'une revaccination par une dose de FLUARIXTETRA chez des sujets âgés de 17 à 48 mois primo-vaccinés un an auparavant dans l'étude D-QIV-004 par rapport à celle de sujets non antérieurement vaccinés.

Étude D-QIV-009	
Méthode	Etude de phase III, extension de l'étude D-QIV-004, en ouvert. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale de 2012-2013, dans 4 pays (République tchèque, Pologne, Espagne, Royaume-Uni).
Principal critère d'inclusion	Nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois lors de la primo-vaccination grippe.
Principaux critères de non inclusion	- Administration d'un vaccin antigrippal ou d'immunomodulateurs dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - Traitement modifiant l'immunité ; - Immunodépression confirmée ou suspectée ; - Anomalie pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale ; - Maladie chronique pouvant interférer avec les résultats de l'étude.
Groupes de traitement	Les sujets ont été randomisés dans l'un des deux groupes (1 :1) pour recevoir FLUARIXTETRA : 1 dose à J0 pour les sujets vaccinés l'année précédente ; 2 doses à J0 et J28 pour les sujets non antérieurement vaccinés.
Principaux critères de jugement	- Principal : Titre en anticorps IHA contre chacune des 4 souches de virus, mesurée à J7 de la vaccination; - Secondaires : immunogénicité selon les critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.
Populations d'analyse	- TVC (<i>Total Vaccinated Cohort</i>) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin ; - ATP-I (<i>According To Protocol pour l'immunogénicité</i>) : sujets de la population TVC sans critères de déviation pour lesquels des analyses d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins une des souches vaccinales.
Analyses statistiques	L'immunogénicité a été évaluée sur la population ATP-I.

Résultats :

Au total, 470 nourrissons et enfants âgés inclus dans l'étude D-QIV-004 ont ensuite été inclus dans l'étude D-QIV-009 : 241 ayant reçu 2 doses de QIV et 229 ayant reçu 2 doses de vaccins non antigrippaux. Les sujets vaccinés étaient, en moyenne, âgés de $32,8 \pm 7,47$ mois.

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 7 jours après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA pour les sujets vaccinés contre la grippe la saison précédente (Tableau 4).

Tableau 4. Etude D-QIV-009 : Réponse anti-HA de FLUARIXTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population ATP-I) 7 jours post vaccination.

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	QIV lors de la saison précédente	Primo-vaccination QIV
Taux de séroconversion, % [IC _{95%}]	A/H1N1	76,9 [70,8 ; 82,3]	32,2 [25,8 ; 39,1]
	A/H3N2	81,4 [75,7 ; 86,3]	36,1 [29,5 ; 43,2]
	B/Victoria	76,5 [70,3 ; 81,9]	38,6 [31,9 ; 45,7]
	B/Yamagata	94,1 [90,2 ; 96,8]	38,1 [31,4 ; 45,2]
Facteur de séroconversion, [IC _{95%}]	A/H1N1	10,3 [8,5 ; 12,4]	3,2 [2,6 ; 3,9]

	A/H3N2	10,9 [9,4 ; 12,6]	2,9 [2,4 ; 3,6]
	B/Victoria	6,7 [5,9 ; 7,6]	4,6 [3,8 ; 5,5]
	B/Yamagata	15,2 [13,3 ; 17,3]	4,0 [3,3 ; 4,9]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	217 (96,9)	72 (34,4)
	A/H3N2	193 (86,2)	81 (38,8)
	B/Victoria	217 (96,9)	84 (40,2)
	B/Yamagata	216 (96,4)	83 (39,7)

09.2 Tolérance

9.2.1 Données cliniques

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, le profil de tolérance de FLUARIXTETRA repose essentiellement sur les données issues de l'étude clinique D-QIV-004 et son extension, l'étude D-QIV-009.

L'événement indésirable (EI) local le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été la douleur au site d'injection (22,9% des sujets vaccinés avec FLUARIXTETRA et 23,3% des sujets vaccinés avec un autre vaccin dans l'étude D-QIV-004 ; 40,2% des sujets primo-vaccinés et 26,8% des sujets antérieurement vaccinés dans l'étude D-QIV-009).

Les autres EI les plus fréquemment rapportés après la vaccination, ont été l'irritabilité/agitation (23,4% des sujets vaccinés avec FLUARIXTETRA et 24,2% des sujets vaccinés avec un autre vaccin dans l'étude D-QIV-004).

Les EI graves considérés comme possiblement liés à la vaccination étaient au nombre de 7 (1 purpura thrombopénique immunologique, 1 réaction d'hypersensibilité, 1 paralysie faciale, 2 convulsions fébriles, 1 syndrome néphrotique et 1 apnée). Trois de ces EI graves considérés comme possiblement liés à la vaccination étaient d'intérêt spécifique. Il s'agit du cas de purpura thrombopénique 21 jours après la deuxième dose, de la paralysie faciale 8 jours après la première dose et du syndrome néphrotique 13 jours après la deuxième dose. Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté.

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

Le profil de tolérance de FLUARIXTETRA a été globalement comparable à celui des vaccins non grippaux dans cette population.

9.2.2 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 FLUARIX et/ou de FLUARIXTETRA)
 - Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie transitoire,
 - Affections du système immunitaire : réactions allergiques (dont choc anaphylactique)
 - Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée,
 - Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, prurit, érythème, angioedème,
 - Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome pseudo grippal, malaise.

Plan de gestion des risques (PGR) :

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

- Réactions anaphylactiques,
- Convulsions fébriles,
- Paralysie faciale,
- Syndrome de Guillain-Barré
- Hématome au site d'injection chez des sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation,
- Erreur d'administration due à une confusion entre les noms commerciaux des vaccins,
- Narcolepsie,

09.3 Résumé & discussion

FLUARIXTETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable disposant d'une AMM chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans depuis juin 2013. 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 (FLUARIX) précédemment disponible en France.

Son extension d'indication aux nourrissons et enfants à partir de l'âge de 6 mois repose essentiellement sur les données d'immunogénicité, d'efficacité clinique et de tolérance issue de l'étude D-QIV-004 versus vaccins non antigrippaux réalisée chez des nourrissons et des enfants en bonne santé âgés de 6 à 35 mois. Aucune donnée n'est disponible chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans à risque particulier telles que les immunodéprimés.

Dans cette étude, le nombre de cas de grippe (quelle que soit l'intensité) dues à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR a été de 344 cas sur 5 707 dans le groupe QIV contre 662 sur 5 697 dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 49,8% ; IC 97,5% [41,8 ; 56,8].

Le profil de tolérance de FLUARIXTETRA chez les nourrissons et les enfants de 6 à 35 mois est globalement comparable à celui d'autres vaccins non grippaux utilisés à cet âge 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 FLUARIXTETRA sur la morbi-mortalité des nourrissons et des enfants à risques de complications de la grippe.

En conséquence, FLUARIXTETRA, 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 suivantes¹ :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse⁸ ;
- 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 cirrhose⁹ ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (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 ;
- 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

⁸ 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.

⁹ 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 FLUARIXTETRA dans la stratégie

FLUARIXTETRA 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 FLUARIXTETRA est important.

► Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez le nourrisson et l'enfant à partir de 6 mois (vaccin trivalent inactivé injectable et VAXIGRIPTETRA).

► FLUARIXTETRA 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 FLUARIXTETRA,
- de sa tolérance satisfaisante et comparable de celle des autres vaccins utilisés dans cette tranche d'âge,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

FLUARIXTETRA 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 FLUARIXTETRA est important dans la prévention de la grippe chez les 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 FLUARIXTETRA à un vaccin trivalent, la Commission considère que FLUARIXTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe 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 FLUARIXTETRA 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 vaccinées 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 FLUARIXTETRA serait au minimum de 14 000.

Pour information, 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.