

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

11 DECEMBRE 2019

***Vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires
FLUCELVAX TETRA, suspension injectable en seringue préremplie***

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de 9 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée¹

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes (cf. calendrier vaccinal) :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de grossesse ;
- les personnes, à partir de l'âge de 6 mois, atteintes de maladies favorisant la survenue de complications graves de la grippe ;
- les personnes obèses ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médicosocial d'hébergement ;
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées ;

¹ Pour plus de précisions, cf. page 3

- les professionnels en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, en particulier les personnels de santé et les personnels navigants.

Place du médicament

FLUCELVAC TETRA 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.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans. FLUCELVAX TETRA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »
SMR	Important dans la prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de 9 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
ASMR	En l'absence de données d'efficacité clinique, la Commission considère que FLUCELVAX TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les adultes et les enfants à partir de 9 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins inactivés disponibles indiqués dans cette population.
ISP	FLUCELVAX 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	FLUCELVAX TETRA peut être utilisé selon son AMM chez les enfants <u>à partir de l'âge de 9 ans</u> pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
Population cible	Le nombre de personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUCELVAX TETRA peut être estimé à environ 15 millions.
Recommandations	► Autres demandes La commission de la Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière. S'agissant d'un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire (et non sur œufs embryonnés de poule) le vaccin FLUCELVAX TETRA peut en outre : - présenter un intérêt en termes de sécurisation de la production (production indépendante de la disponibilité des œufs embryonnés et dont la stabilité génétique des souches grippales pourrait être améliorée) ; - être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement les aminosides). Par ailleurs, la Commission regrette les discordances d'AMM entre les différents vaccins disponibles (en termes de tranche d'âge concernées et de conditions de délivrance). Elle alerte sur les difficultés en termes d'information et le risque de mésusage qui en découlent.

Il s'agit d'une demande du laboratoire Arrow génériques pour inscrire la spécialité FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) 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'adulte et l'enfant à partir de 9 ans ».

FLUCELVAX TETRA est un vaccin contre la grippe saisonnière, quadrivalent, inactivé, injectable ayant obtenu l'AMM en prévention de la grippe à partir de l'âge de 9 ans le 12 décembre 2018. Il s'agit d'un vaccin à antigène 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). FLUCELVAX est produit sur cultures *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK).

A noter que trois autres vaccins contre la grippe saisonnière, quadrivalents, injectables sont autorisés en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants :

- les vaccins FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA, à partir de l'âge de 6 mois ;
- le vaccin INFLUVAC TETRA, à partir de l'âge de 3 ans.

Ces vaccins sont fabriqués sur œufs embryonnés de poules. Contrairement à FLUCELVAX TETRA, leur production est donc dépendante de la disponibilité de ces œufs et sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement aminosides). Par ailleurs, la production sur œufs embryonnés de poules pourrait faciliter la diffusion des glissements et réassortiments génétiques des souches grippales pouvant conduire à une inadéquation entre les souches vaccinales et les souches circulantes de la grippe.

Un vaccin trivalent injectable produit sur culture cellulaire MDCK avait également obtenu une AMM européenne en 2007 : le vaccin OPTAFLU. En 2013, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé que ce vaccin puisse être utilisé, dans le cadre de son AMM, chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en vigueur. La Commission de la transparence a ensuite considéré que le service médical rendu par OPTAFLU était important et qu'il n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prévention de la grippe. Sa mise à disposition en France n'a jamais été effective.

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. La vaccination est ainsi recommandée pour les populations suivantes (calendrier vaccinal 2019²) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée :
 - o les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
 - o les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes ;
 - o les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m² ;
 - o les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge ;
 - o l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.
- en milieu professionnel :
 - o professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;
 - o personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

² Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Disponible en ligne : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

Selon l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) du 16 octobre 2019, « FLUCELVAX TETRA peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 9 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 ».

02 BESOIN MEDICAL

La grippe est une maladie virale aiguë, fréquente et très contagieuse qui, dans la majorité des cas, n'a 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.

Dans les pays tempérés, la grippe se manifeste le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières. En France métropolitaine, 2 à 6 millions de personnes seraient concernées chaque année, majoritairement des enfants et des adolescents, alors que la mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés³.

Pour la saison 2017-2018, 75 500 passages aux urgences pour syndrome grippal dont 9 729 ayant conduit à une hospitalisation ont été rapporté⁴.

Les données issues des différents réseaux de surveillance épidémiologiques de la grippe sur la période 2011-2017 permettent d'estimer que, chaque année, environ 9 500 décès sont attribuables à la grippe saisonnière en France métropolitaine (minimum : 702 décès pour la saison 2013-14, maximum : 14 489 pour la saison 2014-15). Plus de 90% de ces décès concernent des personnes âgées de 65 ans et plus. Le taux de létalité varie de 16 % à 20% d'une saison à l'autre, avec une moyenne de 18%⁵.

Pour la saison 2017-2018, 2 922 cas graves de grippe ont été admis en service de réanimation dont la majorité (81%) étaient associés à un facteur de risque (âge > 65 ans, pathologie pulmonaire, pathologie cardiaque et diabète). Parmi les patients pour lesquels le statut vaccinal était connu (2 223 / 2 922, soit 76% des cas), seuls 24% étaient vaccinés. La couverture vaccinale chez les patients éligibles à la vaccination antigrippale était de 31% (535 / 1 737)⁴.

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.

En juillet 2018, la HAS a recommandé que la vaccination puisse être proposée et réalisée par les sages-femmes, les infirmiers et les pharmaciens afin d'élargir l'offre et de simplifier l'accès à la vaccination⁶. Lors de la saison vaccinale suivante (2018-2019), les vaccins contre la grippe ont fait l'objet de tensions d'approvisionnement en raison des difficultés liées à l'anticipation nécessaire des besoins et de la production de vaccins.

Ainsi, malgré l'autorisation de mise sur le marché de trois vaccins quadrivalents injectables contre la grippe en France, il persiste un besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir

³ Santé Publique France. Grippe. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe>

⁴⁴ Équipes de surveillance de la grippe. Surveillance de la grippe en France, saison 2017-2018. Bull Épidémiol Hebd. 2018;(34):664-74. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/article/surveillance-de-la-grippe-en-france-saison-2017-2018>

⁵ Haut Conseil de la santé publique. Avis du 16 mars 2018 relatif à la prescription d'antiviraux en cas de grippe saisonnière. Disponible en ligne : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=652>

⁶ Haute Autorité de Santé. Recommandation vaccinale sur l'extension des compétences des professionnels de santé en matière de vaccination contre la grippe saisonnière. Juillet 2018. Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867268/fr/recommandation-vaccinale-sur-l-extension-des-competences-des-professionnels-de-sante-en-matiere-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere

assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales.

03 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Les comparateurs cliniquement pertinents de FLUCELVAX TETRA sont les modalités pouvant être utilisées en prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 9 ans.

03.1 Médicaments

Les vaccins contre la grippe inactivés injectables quadrivalents disposant d'une AMM en France sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
FLUARIXTETRA (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, produit sur œufs embryonnés de poules) <i>GlaxoSmithKline</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 (11/07/2018) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface, produit sur œufs embryonnés de poules) <i>Mylan</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte de <u>plus de 3 ans</u> .	<u>Population adulte (22/11/2017) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés <u>Population pédiatrique (10/07/2019) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, produit sur œufs embryonnés de poules) <i>Sanofi Pasteur Europe</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 (11/07/2018) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui

03.2 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 cliniquement pertinents de FLUCELVAX TETRA sont les médicaments cités dans le tableau.

04 INFORMATIONS SUR L'INDICATION EVALUEE AU NIVEAU INTERNATIONAL

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date de l'avis, FLUCELVAX TETRA est financé par un programme public fédéral aux Etats-Unis et acheté et redistribué par le Ministère de la Santé au Royaume Uni. Les informations sur le statut de prise en charge dans les autres pays n'ont pas été communiquées.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Le développement clinique du vaccin quadrivalent injectable FLUCELVAX TETRA repose essentiellement sur les résultats de deux études de phase III visant à démontrer la non infériorité de l'immunogénicité induite par FLUCELVAX TETRA (QIVc) par rapport à celle d'un vaccin trivalent produit sur culture cellulaire contenant soit la souche B/Yamagata (TIVc1) ou B/Victoria (TIVc2), l'une chez l'adulte (étude V130_01) et l'autre chez l'enfant âgé de 4 à 18 ans (étude V130_03).

Dans ces études, les souches grippales qui composaient les vaccins QIVc et TIVc étaient les suivantes :

- souche A/H1N1 : A/Brisbane/10/2010 ;
- souche A/H3N2 : A/Texas/50/2012 NYMC X-223A ;
- souche B1 ou B/Yamagata : B/Massachusetts/2/2012 ;
- souche B2 ou B/Victoria : B/Brisbane/60/2008.

Des études observationnelles réalisées de façon rétrospective à partir de bases de données américaines ont également été présentées par le laboratoire. Les résultats de ces études n'ont pas été pris en compte par l'agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre de l'AMM de FLUCELVAX TETRA. Compte tenu de la méthodologie de ces études et des différences de stratégie vaccinale entre la France et les USA (vaccination contre la grippe recommandée à l'ensemble de la population à partir de l'âge de 6 mois aux USA), les résultats de ces études ne sont pas détaillés dans le présent avis.

05.1 Immunogénicité

Les critères d'immunogénicité étaient les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps mesurés par inhibition de l'hémagglutination (IH) et le pourcentage de sujets ayant atteint une séroconversion (taux de séroconversion) définie par un titre d'anticorps IH pré-vaccinal < 1:10 et un titre post-vaccinal $\geq$ 1:40 ou par un titre pré-vaccinal de $\geq$ 1:10 et une multiplication d'au moins par 4 du titre d'anticorps sérique IH post-vaccinal.

5.1.1 Etude V130_01 chez l'adulte à partir de l'âge de 18 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du vaccin tétravalent (FLUCELVAX TETRA, QIVc) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) post-vaccination vis-à-vis des souches communes comparativement au vaccin grippal trivalent (Trivalent Influenza Vaccine, TIVc), incluant soit une souche B de la lignée Yamagata (TIVc1) soit une souche B de la lignée Victoria (TIVc2), chez l'adulte.

Référence	Etude V130_01												
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (40 centres aux Etats-Unis), randomisée, en double aveugle.												
Schéma d'étude	Etude de non infériorité par rapport aux vaccins trivalents produit sur cultures cellulaires (TIVc) chez des sujets adultes (≥ 18 ans). Les sujets étaient inclus de façon stratifiée selon un ratio 1:1 en fonction de leur âge : ≥ 18 ans à < 65 ans et ≥ 65 ans. Puis dans chaque cohorte d'âge, les sujets étaient randomisés selon un ratio 2:1 :1 pour recevoir une dose de 0,5 mL de QIVc ou TIVc1 ou TIVc2 en intramusculaire (à J1). La durée de suivi était de 6 mois (J181).												
Critères d'inclusion	<u>Principaux critères d'inclusion</u> : homme ou femme âgés de 18 ans ou plus. <u>Principaux critères de non inclusion</u> : - maladie chronique ou aiguë pouvant interférer avec la participation à l'étude selon l'investigateur ; - antécédent de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - immunodéficience acquise ou congénitale et traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédant l'inclusion.												
Objectifs	<u>Principal</u> : - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc évaluée par le ratio de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 3 semaines après la vaccination (J 22) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales ; - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc, évaluée par les différences entre les taux de séroconversion vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. La non-infériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères principaux étaient concluants. <u>Principaux objectifs secondaires</u> : - atteinte des critères d'évaluation de la réponse en anticorps IH établis par l'EMA selon l'âge (18 ans à < 60 ans et ≥ 61 ans) pour les 4 souches vaccinales, à savoir : <table><tr><td></td><td>Adultes (18 - 60 ans)</td><td>Sujets âgés (≥ 61 ans)</td></tr><tr><td>Taux de séroprotection*</td><td>> 70%</td><td>> 60%</td></tr><tr><td>Taux de séroconversion**</td><td>> 40%</td><td>> 30%</td></tr><tr><td>Facteur de séroconversion***</td><td>> 2,5</td><td>> 2,0</td></tr></table> * Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est ≥ 1:40 ** 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. *** Rapport des MGT en anticorps entre la pré- et la post-vaccination - supériorité de QIVc par rapport au TIVc, évaluée par les ratios de MGT et les taux de séroconversion 3 semaines après la vaccination vis-à-vis de la souche B additionnelle.		Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)	Taux de séroprotection*	> 70%	> 60%	Taux de séroconversion**	> 40%	> 30%	Facteur de séroconversion***	> 2,5	> 2,0
	Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)											
Taux de séroprotection*	> 70%	> 60%											
Taux de séroconversion**	> 40%	> 30%											
Facteur de séroconversion***	> 2,5	> 2,0											
Critères de jugements	<u>Principaux</u> : - ratio des MGT 3 semaines après la vaccination (J 22) vis-à-vis des 4 souches vaccinales ; - taux de séroconversion après la vaccination (J 22) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. <u>Secondaires</u> : - critères d'évaluation de la réponse en anticorps IH établis par l'EMA selon l'âge (18 ans à < 60 ans et ≥ 61 ans) pour les 4 souches vaccinales ;												

	- ratio des MGT 3 semaines après la vaccination (J 22) vis-à-vis des 4 souches vaccinales ; - taux de séroconversion après la vaccination (J 22) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1152 dans le groupe QIVc et 576 sujets dans les groupes TIVc1 et TIVc2, pour démontrer la non infériorité de QIV versus TIV avec l'hypothèse d'une différence nulle entre les groupes de vaccins, un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 90%.
Méthode d'analyse des résultats	Les titres d'anticorps ont été transformés logarithmiquement et modélisés en utilisant l'analyse des covariances (ANCOVA) avec comme facteurs qualitatifs le groupe de vaccin, le centre et l'âge. Les MGT ajustés, les ratios des MGTs et les IC95% des différences entre les groupes sur les critères de jugement ont été calculés selon la méthode de Miettinen et Nurminen-Mee. - Population ITT (en intention de traiter) : ensemble de sujets inclus ; - Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels les données d'immunogénicité à J1 et J22 ou J50 (pour les sujets non précédemment vaccinés) étaient disponibles. - Population PP (per protocol) : sujets de la population FAS ayant reçu le vaccin selon leur groupe de randomisation, sans déviation majeure au protocole. Les critères de jugement principaux étaient évalués dans la population PP. Les critères de jugement secondaires étaient analysés dans la population FAS. Afin de démontrer la non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc1 et TIVc2 : - la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour le ratio des MGT pour les anticorps IHA ne devait pas dépasser la marge de non-infériorité de 1,5 prévue au protocole. - la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour la différence des taux de séroconversion pour les anticorps IHA ne devait pas dépasser le seuil de 10% prévu au protocole.

Résultats :

Au total, 2680 adultes âgés de plus de 18 ans ont été inclus dans 40 centres aux Etats-Unis au cours de la saison grippale 2013-2014. Parmi eux, 2585 sujets ont terminé l'étude : 1335 dans le groupe QIVc, 676 dans le groupe TIVc1 et 669 dans le groupe TIVc2.

► Critères de jugement principal

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par FLUCELVAX 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 1). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

Tableau 1. Etude V130_01 : Non infériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'adulte ≥ 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (co-critères principaux - population PP)

		QIVc N=1250	TIV1c/TIV2c^a N=635/N=639	Ratio des groupes vaccinés [IC95%]	Différence entre les groupes vaccinés [IC95%]
A/H1N1	MGT [IC95%]	302,8 [281,8 ; 325,5]	298,9 [270,3 ; 330,5]	1,0 [0,9 ; 1,1]	-
	Taux de séroconversion ^b [IC95%]	49,2% [46,4 ; 52,0]	48,7% [270,3 ; 330,5]	-	-0,5% [-5,3 ; 4,2]
A/H3N2	MGT [IC95%]	372,3 [349,2 ; 396,9]	378,4 [345,1 ; 414,8]	1,0 [0,9 ; 1,1]	-
	Taux de séroconversion ^b [IC95%]	38,3% [35,6 ; 41,1]	35,6% [106,4 ; 125,6]	-	-2,7% [-7,2 ; 1,9]
B1	MGT	133,2	115,6	0,9	-

	[IC95%]	[125,3 ; 141,7]	[106,4 ; 125,6]	[0,8 ; 1,0]	
	Taux de séroconversion ^b [IC95%]	36,6% [33,9 ; 39,3]	34,8% [31,1 ; 38,7]	-	-1,8% [-6,2 ; 2,8]
B2	MGT [IC95%]	177,2 [167,6 ; 187,5]	164,0 [151,4 ; 177,7]	0,9 [0,9 ; 1,0]	-
	Taux de séroconversion ^b [IC95%]	39,8% [37,0 ; 42,5]	35,4% [31,7 ; 39,2]	-	-4,4% [-8,9 ; 0,2]

MGT = moyenne géométrique du titre ; IC = intervalle de confiance

a : Le vaccin permettant de comparer la non-infériorité pour les souches A/H1N1, A/ H3N2 et B1 est TIV1c et TIV2c pour la souche B2.

b : Taux de séroconversion = pourcentage de sujets présentant soit un titre IH pré vaccinal < 1 : 10 et un titre IH postvaccinal ≥ 1 : 40, soit un titre IH pré vaccinal ≥ 1 : 10 et présentant une multiplication ≥ 4 du titre IH postvaccinal

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 3 semaines après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 2). En l'absence de corrélats de protection établis, ces résultats sont détaillés à titre indicatif.

Tableau 2. Etude V130_01 : Réponse anti-IH de FLUCELVAX TETRA 3 semaines après la vaccination selon les critères de l'EMA (critère secondaire - population FAS)

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	Groupe d'âge	
		18-60 ans	60 ans et plus
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	385 (64)	256 (36)
	A/H3N2	302 (50)	200 (28)
	B1	323 (53)	157 (22)
	B2	326 (54)	194 (28)
Facteur de séroconversion [IC95%]	A/H1N1	9,2 [8,0 ; 10,00]	3,0 [2,7 ; 2,5]
	A/H3N2	4,2 [3,8 ; 4,7]	2,3 [2,1 ; 2,5]
	B1	4,5 [4,0 ; 5,0]	2,1 [1,9 ; 2,2]
	B2	4,3 [3,9 ; 4,8]	2,2 [2,0 ; 2,3]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	596 (98,3)	668 (95)
	A/H3N2	598 (99)	693 (98)
	B1	584 (96)	647 (92)
	B2	602 (99)	678 (96)

Par ailleurs, FLUCELVAX 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 V130_01 : Supériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'adulte ≥ 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (critère secondaire - population FAS)

Souche	Effectifs (QIVc/TIVc)	QIVc	TIVc*	Rapport ou différence entre les groupes
MGT				TIVc/QIVc
B1 (B/Victoria), [IC95%]	n=1311/664	135 [128 ; 144]	92 [86 ; 98]	0,6 [0,6 ; 0,7]
B2 (B/Yamagata), [IC95%]	n=1311/657	177 [168 ; 187]	76 [70 ; 83]	0,5 [0,5 ; 0,5]
Taux de séroconversion				TIVc-QIVc
B1 (B/Victoria), % [IC95%]	n=1311/664	37 [34 ; 39]	17 [14 ; 20]	-19 [-23 ; -16]
B2 (B/Yamagata), % [IC95%]	n=1311/657	40 [37 ; 42]	18 [15 ; 21]	-22 [-26 ; -18]

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

Dans les analyses en sous-groupes exploratoires prévues au protocole chez les sujets âgés de 18 ans à < 65 ans et chez des sujets ≥ 65 ans, la non infériorité des critères d'immunogénicité (MGT et différences entre les taux de séroconversion dans les groupes de sujets vaccinés), a été atteinte 3 semaines après la vaccination pour les 4 souches du virus grippal.

5.1.2 Etude V130_03 chez l'enfant âgé de 4 à 18 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du vaccin tétravalent (FLUCELVAX TETRA, QIVc) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) post-vaccination vis-à-vis des souches communes comparativement au vaccin grippal trivalent (Trivalent Influenza Vaccine, TIVc), incluant soit une souche B de la lignée Yamagata (TIVc1) soit une souche B de la lignée Victoria (TIVc2), chez l'enfant âgé de 4 à 18 ans.

Référence	Etude V130_03
Type de l'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (90 centres aux Etats-Unis), randomisée, en double aveugle.
Schéma d'étude	Etude de non infériorité par rapport aux vaccins trivalents produit sur cultures cellulaires (TIVc) chez des enfants de 4 ans et plus à moins de 18 ans. Les sujets étaient inclus de façon stratifiée selon leur âge : ≥ 4 ans à < 9 ans et ≥ 9 ans à <18 ans. Puis dans chaque cohorte d'âge, la randomisation était stratifiée en fonction de leur statut vaccinal contre la grippe (vaccination antérieure ou non) pour recevoir une ou deux doses de 0,5 mL de QIVc ou TIVc1 ou TIVc2 en intramusculaire : - les enfants âgés de 4 ans à moins de 9 ans non précédemment vaccinés recevaient 2 injections à environ 4 semaines d'intervalle ; - les enfants âgés de 4 ans à moins de 9 ans précédemment vaccinés et les enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans recevaient une seule dose de vaccin. La durée de suivi était de 6 mois (J181).
Critères d'inclusion	<u>Principaux critères d'inclusion</u> : sujet de sexe masculin ou féminin âgé de 4 ans à moins de 18 ans. <u>Principaux critères de non inclusion</u> : - maladie chronique ou aiguë pouvant interférer avec la participation à l'étude selon l'investigateur ; - antécédent de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - immunodéficiences acquises ou congénitales et traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédant l'inclusion.
Objectifs	<u>Principal</u> : - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc évaluée par le ratio de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 3 semaines après la vaccination (J 22 ou J50) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales ; - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc, évaluée par les différences entre les taux de séroconversion vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. La non-infériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères principaux étaient atteints. <u>Principaux objectifs secondaires</u> : atteinte des critères d'évaluation de la réponse en anticorps IH établis par l'agence européenne du médicament (EMA) pour les 4 souches vaccinales.

Critères de jugement	<u>Principaux</u> : - ratio des MGT 3 semaines après la vaccination (J 22) vis-à-vis des 4 souches vaccinales ; - taux de séroconversion après la vaccination (J 22) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. <u>Secondaires</u> : - critères d'évaluation de la réponse en anticorps IH établis par l'EMA selon l'âge (18 ans à < 60 ans et ≥ 61 ans) pour les 4 souches vaccinales ; - ratio des MGT 3 semaines après la vaccination (J 22) vis-à-vis des 4 souches vaccinales ; - taux de séroconversion après la vaccination (J 22) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales.
Taille de l'échantillon	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1000 dans le groupe QIVc et 500 sujets dans les groupes TIVc1 et TIVc2, pour démontrer la non infériorité de QIV versus TIV avec l'hypothèse d'une différence nulle entre les groupes de vaccins, un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 86%.
Méthode d'analyse des résultats	Les titres d'anticorps ont été transformés logarithmiquement et modélisés en utilisant l'analyse des covariances (ANCOVA) avec comme facteurs qualitatifs le groupe de vaccin, le centre et l'âge. Les MGT ajustés, les ratios des MGTs et les IC95% des différences entre les groupes sur les critères de jugement ont été calculés selon la méthode de Miettinen et Nurminen-Mee. - Population ITT (en intention de traiter) : ensemble de sujets inclus ; - Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels les données d'immunogénicité à J1 et J22 ou J50 (pour les sujets non précédemment vaccinés) étaient disponibles. - Population PP (per protocole) : sujets de la population FAS ayant reçu le vaccin selon leur groupe de randomisation, sans déviation majeure au protocole. Les critères principaux étaient évalués dans la population PP. Les critères secondaires étaient analysés dans la population FAS. Afin de démontrer la non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc1 et TIVc2 : - la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour le ratio des MGT pour les anticorps IHA ne devait pas dépasser la marge de non-infériorité de 1,5 prévue au protocole. - la borne supérieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour la différence des taux de séroconversion pour les anticorps IHA ne devait pas dépasser le seuil de 10% prévu au protocole.

Résultats :

Au total, 2333 enfants âgés 4 à 18 ans ont été inclus dans 90 centres aux Etats-Unis au cours de la saison grippale 2013-2014. Parmi eux, 2196 sujets ont terminé l'étude : 1159 dans le groupe QIVc, 593 dans le groupe TIV1c et 581 dans le groupe TIV2c.

■ Critères de jugement principal

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par FLUCELVAX 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 4). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

Tableau 4. Etude V130_01 : Non infériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'adulte ≥ 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (co-critères principaux - population PP)

		QIVc	TIV1c/TIV2c ^a	Ratio des groupes vaccinés [IC95%]	Différence entre les groupes vaccinés [IC95%]
A/H1N1		N = 1014	N = 510		
	MGT [IC95%]	1090 [1027 ; 1157]	1125 [1034 ; 1224]	1,03 [0,93 ; 1,14]	-
	Taux de séroconversion [IC95%]	72% [69 ; 75]	75% [70 ; 78]	-	2% [-2,5 ; 6,9]
A/H3N2		N = 1013	N = 510		
	MGT [IC95%]	738 [703 ; 774]	776 [725 ; 831]	1,05 [0,97 ; 1,14]	-
	Taux de séroconversion [IC95%]	47% [44 ; 50]	51% [46 ; 55]	-	4% [-1,4 ; 9,2]
B1		N = 1013	N = 510		
	MGT [IC95%]	155 [146 ; 165]	154 [141 ; 168]	0,99 [0,89 ; 1,1]	-
	Taux de séroconversion [IC95%]	66% [63 ; 69]	66% [62 ; 70]	-	0% [-5,5 ; 4,5]
B2		N = 1009	N = 501		
	MGT [IC95%]	185 [171 ; 200]	185 [166 ; 207]	1 [0,87 ; 1,14]	-
	Taux de séroconversion [IC95%]	73% [70 ; 76]	71% [67 ; 75]	-	-2% [-6,5 ; 3,2]

MGT = moyenne géométrique du titre ; IC = intervalle de confiance

a : Le vaccin permettant de comparer la non-infériorité pour les souches A/H1N1, A/ H3N2 et B1 est TIV1c et TIV2c pour la souche B2.

► Critères de jugement secondaires exploratoires

Tableau 5. Etude V130_03 : Réponse anti-IH de FLUCELVAX TETRA 3 semaines après la vaccination (à J22 ou J50) selon les critères de l'EMA (critère de jugement secondaire - population FAS)

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	QIVc	TIV1c/TIV2c
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	812 (73)	417 (74%)
	A/H3N2	527 (47%)	287 (51%)
	B1	743 (67%)	371 (66%)
	B2	809 (73%)	401 (72%)
Facteur de séroconversion [IC95%]	A/H1N1	11 [10 ; 13]	12 [10 ; 13]
	A/H3N2	3,7 [3,4 ; 3,9]	3,8 [3,6 ; 4,4]
	B1	6,2 [5,7 ; 6,6]	6,2 [5,6 ; 6,9]
	B2	8,2 [7,5 ; 8,9]	8,5 [7,5 ; 9,5]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	1104 (99)	563 (99)
	A/H3N2	1109 (100)	563 (99)
	B1	1028 (92)	525 (93)
	B2	1009 (91)	504 (91)

Comme chez l'adulte, en l'absence de corrélats de protection établis, ces résultats sont détaillés à titre indicatif.

Des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge et du statut vaccinal à l'inclusion (vaccination antérieure ou non) ont également été réalisées. Les taux de séroconversion et de séroprotection

observés dans les différents sous-groupes 3 semaines après vaccination par QIVc et TIVc (à J22 ou J50) ont été similaires dans les différents sous-groupes pour l'ensemble des souches vaccinales.

Pour la population pédiatrique, l'EMA a également considéré :

- chez les enfants âgés de 4 à 8 ans, l'étude V58P12, randomisée, simple aveugle, ayant comparé le vaccin TIVc au vaccin trivalent produit sur œufs embryonnés FLUVIRIN (TIVeF) au cours de la saison grippale 2007-2008 et n'ayant pas permis de démontrer la non-infériorité du TIVc par rapport au TIVeF en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion pour la souche A/H3N2 ;
- chez les enfants âgés de 9 à 18 ans, les données « d'immunobridging » permettant d'extrapoler les résultats observés chez l'adulte après vaccination par QIVc à cette tranche d'âge.

L'AMM européenne de FLUCELVAX TETRA a de ce fait été octroyé à partir de l'âge de 9 ans dans l'attente des résultats des études qui seront réalisées dans le cadre du plan d'investigation pédiatrique (PIP), à savoir :

- deux études chez les nourrissons et enfants âgés de 6 à 47 mois : l'étude V130_10 (phase III de non-infériorité, randomisée, en simple aveugle, visant à évaluer l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA par rapport à un vaccin grippal quadrivalent produit sur œufs embryonnés) et l'étude V130_14 (phase III, randomisée, en simple aveugle, visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA par rapport à un vaccin non grippal).
- une étude chez les enfants âgés de 3 à 18 ans : phase IV, randomisée, en simple aveugle, visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA par rapport à un vaccin non grippal.

05.2 Efficacité

Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée dans le cadre du développement du vaccin FLUCELVAX TETRA. L'EMA a considéré que l'efficacité observée après vaccination par TIVc (commercialisé sous le nom OPTAFLU ou FLUCELVAX selon les pays) pouvait être prise en compte pour FLUCELVAX TETRA, puisque les deux vaccins sont fabriqués selon des procédés comparables et ont des compositions similaires.

Pour le vaccin TIVc (OPTAFLU), une étude randomisée, en simple aveugle à l'insu de l'investigateur et contrôlée versus placebo (étude V58P13) a été réalisée au cours de la saison grippale 2007-2008 afin d'évaluer l'efficacité clinique du vaccin sur l'incidence des cas de grippe confirmé par culture virale chez des sujets adultes âgés de 18 à < 50 ans. Au total, 11 404 sujets ont été inclus et randomisés (1:1:1) pour recevoir le TIVc (N = 3 828), le vaccin produit sur œufs embryonnés de poules AGRIPPAL (N = 3 676) ou un placebo (N = 3 900).

L'incidence de la grippe liée à des souches virales apparentées aux souches vaccinales a été de 0,19% (7/3776) dans le groupe TIVc et de 0,25% (9/3638) dans le groupe AGRIPPAL, versus 1,15% (44/3843) dans le groupe placebo, soit une efficacité du TIVc de 83,8% par rapport au placebo ($p < 0,01$). L'efficacité d'AGRIPPAL par rapport au placebo a été de 78,4% ($p < 0,01$), soit une différence de -5,4% par rapport au TIVc. L'efficacité n'a pu être évaluée pour le sous-type A/H3N2 en raison d'un trop faible nombre de cas.

Par ailleurs, l'incidence de la grippe liée à tout type de souches virales, apparentées ou non aux souches vaccinales, a été de 1,11% (42/3776) dans le groupe TIVc et de 1,35% (49/3638) dans le groupe AGRIPPAL, versus 3,64% (140/3843) dans le groupe placebo, soit une efficacité du TIVc de 69,5% par rapport au placebo ($p < 0,01$).

05.3 Persistance des anticorps vaccinaux

Aucune étude de la persistance des anticorps vaccinaux n'a été réalisée avec FLUCELVAX TETRA.

L'étude V58P9 réalisée avec le vaccin TIVc avait permis d'observer que les taux d'anticorps post-vaccinaux restaient supérieurs aux critères définis par l'EMA six mois après la vaccination chez 70 % des sujets vaccinés et que les titres d'IH ≥ 40 chez la moitié des sujets un an après la vaccination.

05.4 Qualité de vie

S'agissant d'un vaccin indiqué en prévention d'une maladie aiguë et généralement sans séquelles, l'évaluation de l'impact sur la qualité de vie n'est pas attendue.

05.5 Tolérance

5.5.1 Données issues des études cliniques

Le profil de tolérance de FLUCELVAX TETRA repose essentiellement sur les données issues des études cliniques V130_01 et V130_03.

Les effets indésirables (EI) les plus fréquents ont été la douleur ou la sensibilité au point d'injection dans les deux études. Les autres EI les plus fréquemment rapportés ont été : céphalées, asthénie, myalgie, érythème et induration. La majorité des EI ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolus dans les 7 jours suivant la vaccination.

Aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme lié à la vaccination. Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté.

Au vu des données issues des études cliniques, le profil de tolérance de FLUCELVAX TETRA apparaît comparable à celui du TIVc.

La tolérance de FLUCELVAX TETRA n'a pas été évaluée dans les populations particulières telles que les sujets immunodéprimés, les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants atteints d'une maladie les exposant à un risque de complication de la grippe.

5.5.2 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

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

- névrite ;
- convulsion ;
- encéphalite ;
- vascularite ;
- syndrome de Guillain Barré ;
- démyélinisation ;
- paralysie de Bell ;
- thrombocytopénie immunitaire.

5.5.3 Données issues du RCP

Certains effets indésirables de fréquence indéterminée rapportés lors de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le RCP de FLUCELVAX TETRA :

- réactions allergiques ou hypersensibilité immédiate, incluant choc anaphylactique ;

- paresthésie ;
- réactions cutanée généralisée, incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique ;
- gonflement étendu du membre vacciné.

05.6 Résumé & discussion

FLUCELVAX TETRA est un vaccin contre la grippe saisonnière, quadrivalent, inactivé, injectable à antigène 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). FLUCELVAX est produit sur cultures de cellules *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK).

S'agissant d'un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire (et non sur œufs embryonnés de poule) le vaccin FLUCELVAX TETRA peut :

- présenter un intérêt en termes de sécurisation de la production (production indépendante de la disponibilité des œufs embryonnés et dont la stabilité génétique des souches grippales pourrait être améliorée) ;
- être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement les aminosides).

► Efficacité

L'évaluation de FLUCELVAX TETRA repose sur des données d'immunogénicité et de tolérance chez l'enfant et l'adulte en bonne santé. Aucune étude n'a évalué l'efficacité clinique de FLUCELVAX TETRA.

Chez l'adulte, l'immunogénicité induite par FLUCELVAX TETRA a été :

- non-inférieure à celle du vaccin trivalent contre les trois souches communes aux deux vaccins (critère principal de jugement),
- supérieure à celle du vaccin trivalent pour la souche B additionnelle.

Chez l'enfant âgé de plus de 4 ans, la réponse immunitaire induite contre les souches communes a également été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables. Cependant, l'AMM chez l'enfant est actuellement limitée aux enfants âgés de plus de 9 ans du fait :

- de l'absence de démonstration de non-infériorité du vaccin trivalent produit sur culture cellulaire par rapport au vaccin trivalent produit sur œufs embryonnés pour la souche A/H3N2 chez l'enfant âgé de 4 à 8 ans ;
- des données d'immunobridging permettant d'extrapoler les résultats observés chez l'adulte aux enfants âgés de plus de 9 ans ;
- des études cliniques en cours chez le nourrisson et l'enfant âgé de plus de 6 mois.

Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible dans les populations à risque particulier telles que les immunodéprimés. De même, aucune donnée d'efficacité clinique n'est disponible avec le vaccin FLUCELVAX TETRA.

► Tolérance

Le profil de tolérance de FLUCELVAX TETRA est globalement comparable à celui des autres vaccins inactivés injectables contre la grippe. Au cours des études cliniques, les effets indésirables les plus fréquents ont été la douleur et la sensibilité au point d'injection.

► Discussion

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

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

05.7 Programme d'études

Un Plan d'Investigation Pédiatrique (PIP) concernant les enfants âgés de 6 mois à 18 ans a été approuvé par l'EMA. Dans ce cadre, plusieurs études cliniques sont en cours ou à venir :

- Deux études chez les nourrissons et enfants âgés de 6 à 47 mois :
 - o Etude V130_10 : phase III de non-infériorité, randomisée, en simple aveugle, visant à évaluer l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA par rapport à un vaccin grippal quadrivalent.
 - o Etude V130_14 : phase III, randomisée, en simple aveugle, visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA par rapport à un vaccin non grippal.
- Une étude chez les enfants âgés de 3 à 18 ans : phase IV, randomisée, en simple aveugle, visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA par rapport à un vaccin non grippal.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le calendrier vaccinal 2019, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes² :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires⁷ ;
 - 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 ;
 - diabètes de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines) ;

⁷ Traitées au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).

- 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 ;
- personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- 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'entourage⁸ 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 ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

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 FLUCELVAX TETRA dans la stratégie thérapeutique :

FLUCELVAX TETRA 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.

⁸ La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), l'assistant maternel et tous les contacts réguliers du nourrisson.

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

07.1 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.
- ▮ Rapport immunogénicité/effets indésirables de FLUCELVAC TETRA est important.
- ▮ Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans (FLUARIXTETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA).
- ▮ FLUCELVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM (à partir de l'âge de 9 ans) 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

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 (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018),
 - de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
 - du fait que la vaccination est 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 étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales,
 - de l'immunogénicité et de la tolérance de FLUCELVAX TETRA, comparables à celles du vaccin trivalent produit sur culture cellulaire OPTAFLU (évalué par la CT en 2013),
 - de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,
- FLUCELVAX 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 l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUCELVAX TETRA est important dans la prévention de la grippe chez les adultes et les enfants à partir de 9 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 « Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans » et pour les populations chez lesquelles la vaccination est recommandée.

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

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

En l'absence de données d'efficacité clinique, la Commission considère que FLUCELVAX TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les adultes et les enfants à partir de 9 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins inactivés disponibles indiqués dans cette population.

07.3 Population cible (à l'exception des professionnels)

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

- personnes âgées de 65 ans ou plus : 12,7 millions⁹ ;
- 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 2015-2016¹⁰ 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 ;
 - entourage familial des personnes immunodéprimées : 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, environ 70 000 enfants de moins de 9 ans ne relèvent pas d'une vaccination par FLUCELVAX TETRA en raison de son AMM¹¹.

Ainsi, sur la base de ces éléments, le nombre de personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUCELVAX TETRA peut être estimé à environ 15 millions.

⁹ Données Insee au 1^{er} janvier 2019.

¹⁰ 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>

¹¹ Table de prévalence ALD (1, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28 et 30) au 31 décembre 2017 (DCIRs).

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

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

► Autres demandes

La commission de la Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière. S'agissant d'un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire (et non sur œufs embryonnés de poule) le vaccin FLUCELVAX TETRA peut en outre :

- présenter un intérêt en termes de sécurisation de la production (production indépendante de la disponibilité des œufs embryonnés et dont la stabilité génétique des souches grippales pourrait être améliorée) ;
- être utilisé chez les personnes présentant une hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement les aminosides).

Par ailleurs, la Commission regrette les discordances d'AMM entre les différents vaccins disponibles (en termes de tranche d'âge concernées et de conditions de délivrance). Elle alerte sur les difficultés en termes d'information et le risque de mésusage qui en découlent.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date d'examen et d'adoption: 23 octobre 2019 Date d'audition du laboratoire : 11 décembre 2019	
Parties prenantes / expertise externe	Non	
Présentations concernées	<u>FLUCELVAX TETRA, suspension injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 301 766 0 3) 10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 301 766 1 0)	
Demandeur	Laboratoire ARROW GENERIQUES	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale : 12/12/2018 (procédure centralisée) L'AMM est associée à un PGR	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription médicale	
Classification ATC	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BB	Vaccins antigrippaux
	J07BB02	Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface