

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Avis**  
**27 septembre 2017**

*Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017*

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

**VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie**

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

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

Laboratoire SANOFI PASTEUR EUROPE

Code ATC	<b>J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)</b>
Motif de l'examen	<b>Inscription</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b> <b>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« VAXIGRIPTETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 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. VAXIGRIPTETRA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »</b>

<b>SMR</b>	<b>Important dans la prévention de la grippe chez les sujets à partir de 3 ans, uniquement dans les populations pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.</b>
<b>ASMR</b>	<b>Au vu des données disponibles, la Commission considère que VAXIGRIPTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées.</b>
<b>ISP</b>	<b>VAXIGRIPTETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles contre la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.</b>
<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<b>Comme les autres vaccins grippaux pouvant être administrés chez les sujets de 3 ans et plus, VAXIGRIPTETRA, vaccin quadrivalent inactivé injectable, peut être utilisé chez les sujets à partir de l'âge de 3 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.</b>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 11 août 2016 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	2015 J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BB Vaccins antigrippaux J07BB02 Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

VAXIGRIPTETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans. Il s'agit d'un vaccin à virion fragmenté contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (VAXIGRIP) disponible en France depuis 1998 et indiquée à partir de l'âge de 6 mois.

A noter qu'un autre vaccin grippal quadrivalent injectable est autorisé en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans, le vaccin FLUARIXTETRA.

En France, la stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande ainsi que soient vaccinés (calendrier vaccinal 2017<sup>1</sup>) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les populations suivantes :
  - les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes ;
  - les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
  - les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup> ;
  - les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge ;
  - l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ;
- En milieu professionnel :
  - professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;

<sup>1</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccination\\_2017.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf)

- personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Le HCSP a émis en septembre 2016 un avis relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière<sup>2</sup> dans lequel il « *confirme que les vaccins quadrivalents inactivés pourront être utilisés selon leur AMM dans le cadre de la stratégie vaccinale française, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.*

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

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

Par ailleurs, la Haute Autorité de Santé (HAS) a émis en octobre 2017 un avis relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA dans lequel elle considère que « *VAXIGRIPTETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 3 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* »<sup>3</sup>.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

---

« VAXIGRIPTETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 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.

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

## 04 POSOLOGIE

---

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

### « Posologie

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

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

### *Population pédiatrique* :

- Enfants âgés de 3 à 17 ans : une dose de 0,5 ml.

Chez les enfants âgés de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant, une seconde dose de 0,5 ml devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

- Enfants âgés de moins de 3 ans : la sécurité et l'efficacité de VAXIGRIPTETRA n'ont pas encore été établies.

<sup>2</sup> Avis du HCSP du 9 septembre 2016 relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=575>

<sup>3</sup> Avis de la Haute Autorité de Santé relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2742985/fr/vaccination](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2742985/fr/vaccination)

### Mode d'administration

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

Le site recommandé pour l'injection intramusculaire est la région deltoïde. »

## 05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

---

Selon le RCP : « Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec VAXIGRIPTETRA. D'après l'expérience clinique acquise avec VAXIGRIP, VAXIGRIPTETRA peut être administré en même temps que d'autres vaccins. Des sites d'injection distincts et des aiguilles différentes doivent être utilisés en cas d'administration concomitante. »

## 06 BESOIN MEDICAL<sup>2,4,5</sup>

---

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

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

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

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

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

---

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

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

composition du vaccin, selon les recommandations de l’OMS, et par conséquent une revaccination.

Depuis 1985 deux lignées de virus grippal B (B/Victoria et B/Yamagata) circulent alternativement ou concomitamment pendant les saisons épidémiques. De ce fait, la composition vaccinale incluant une seule souche de virus grippal de type B peut ne pas être en adéquation avec la souche circulante. Ces deux lignées sont différentes sur le plan génétique et antigénique et continuent à évoluer pour leur propre compte, ce qui rend de plus en plus aléatoire la possibilité d'une immunité croisée. Ces constatations ont amené l’OMS à reconnaître l'intérêt de disposer de vaccins quadrivalents incluant deux souches B dans une note de synthèse sur les vaccins grippaux<sup>6</sup> publiée en novembre 2012 et à recommander l'inclusion d'une souche B de chaque lignée dans la composition des vaccins quadrivalents depuis la saison 2013-2014<sup>7</sup>. A ce jour, aucune recommandation d'utilisation préférentielle des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents n'a cependant été émise par l'OMS.

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

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

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

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

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

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

---

<sup>6</sup> Note de synthèse de l’OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012. Disponible sur : [https://www.mesvaccins.net/textes/20121123\\_influenza\\_grippe\\_position\\_paper\\_oms\\_wer8747.pdf](https://www.mesvaccins.net/textes/20121123_influenza_grippe_position_paper_oms_wer8747.pdf)

<sup>7</sup> Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season. 21 February 2013. Disponible sur : [http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013\\_14\\_north/en/](http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/)

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

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

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
<b>Vaccins trivalents</b>			
<b>IMMUGRIP</b> (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Pierre Fabre Médicament</i>	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.  Indiqués chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.	SMR : important ASMR : non applicable	Oui
<b>INFLUVAC</b> (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Abbott Products SAS</i>			
<b>VAXIGRIP</b> (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur</i>			
<b>Vaccin quadrivalent</b>			
<b>FLUARIXTETRA</b> (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>GlaxoSmithKline</i>	Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.	<u>Avis CT du 20/05/2015</u> : SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Non

### 07.2 Comparateurs non médicamenteux

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

#### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.

## 08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui / Non / Evaluation en cours	Population
Allemagne	Oui	Selon recommandations locales
Belgique	Oui	
Espagne	Evaluation en cours	-
Grèce	Oui	Selon recommandations locales
Italie	Oui	
Pays-Bas	Non	
Royaume-Uni	Oui	

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de cette demande d'inscription, le laboratoire a détaillé les résultats d'immunogénicité issus des études suivantes (Tableau 1) :

- Deux études de phase III ayant comparé VAXIGRIPTETRA (QIV) à deux vaccins grippaux trivalents VAXIGRIP (l'un contenant la souche B/Victoria (TIV1) l'autre une souche B/Yamagata (TIV2), l'une chez l'adulte (GQM11) et l'autre chez l'enfant âgé de 3 à 8 ans (GQM02).
- Une étude de phase III non comparative chez l'enfant et l'adolescent âgé de 9 à 17 ans (GQM09).

**Tableau 1. Principales études d'immunogénicité réalisées avec VAXIGRIPTETRA**

Etude	Type d'étude	Populations	Pays	Saison grippale
<b>GQM11</b>	Comparative, randomisée, en aveugle partiel	1 114 adultes de 18 à 60 ans : - QIV : 836 - TIV1 : 140 - TIV2 : 138 1 111 adultes > 60 ans : - QIV : 834 - TIV1 : 139 - TIV2 : 138	15 pays dont France	2014-2015
<b>GMQ02</b>	Comparative, randomisée, double aveugle	1 242 enfants de 3 à 8 ans : - QIV : 887 - TIV1 : 181 - TIV2 : 174	Finlande, Mexique, Pologne, Taiwan	2013-2014
<b>GMQ09</b>	Non comparative	100 enfants et adolescents de 9 à 17 ans	Taiwan	2013-2014

Aucune étude ayant évalué l'efficacité protectrice de VAXIGRIPTETRA n'a été réalisée.

### 09.1 Immunogénicité

Pour l'ensemble des études cliniques menées avec VAXIGRIPTETRA, 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 inactivé<sup>8</sup> (Tableau 2). En l'absence de critères spécifiques définis chez l'enfant, les critères de l'EMA pour l'adulte de 18-60 ans ont été appliqués pour l'évaluation de VAXIGRIPTETRA dans les populations pédiatriques.

**Tableau 2. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA (CHMP)**

	Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)
Taux de séroprotection <sup>a</sup>	> 70%	> 60%
Taux de séroconversion <sup>b</sup>	> 40%	> 30%
Facteur de séroconversion <sup>c</sup>	> 2,5	> 2,0

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



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

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

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

A noter que de nouvelles recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014. Selon ces recommandations<sup>9</sup>, la mesure des taux de séroprotection ne devrait plus faire partie des données obligatoires à soumettre pour l'évaluation de l'immunogénicité d'un vaccin grippal. En effet, pour les vaccins grippaux à virus inactivé, il a longtemps été accepté qu'un titre en anticorps IHA de 1:40 conférerait une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50%, et ce d'après des études menées chez des adultes en bonne santé. Toutefois ceci est remis en cause par des données plus récentes qui montrent que ces corrélats pourraient varier en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin). L'EMA estime donc que davantage d'études sont nécessaires pour mieux définir et valider des corrélats de protection.

### 9.1.1 Etude GQM11 réalisée chez les adultes âgés de plus de 18 ans

L'objectif de cette étude était de comparer l'immunogénicité de VAXIGRIPTETRA versus deux vaccins trivalents injectables chez des sujets âgés de plus de 18 ans.

Etude GQM11	
<b>Méthode</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en aveugle partiel <sup>10</sup> , contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2014-2015, dans 15 centres (Allemagne, Belgique, France, Pologne).
<b>Principal critère d'inclusion</b>	Sujets âgés de 18 ans ou plus.
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Administration d'un vaccin grippal dans les 6 mois précédant l'inclusion ;</li><li>Déficit immunitaire connu ou suspecté ;</li><li>Maladie chronique pouvant interférer avec les résultats de l'étude ;</li><li>Grossesse ou allaitement.</li></ul>
<b>Groupes de traitement</b>	Les sujets étaient randomisés dans l'un des 5 groupes (2:2:2:1:1) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant : <ul style="list-style-type: none"><li>VAXIGRIPTETRA (QIV, 3 groupes correspondant à 3 lots de vaccins) ;</li><li>VAXIGRIP (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria ;</li><li>VAXIGRIP (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata.</li></ul> Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur âge : 18-60 ans et > 60 ans.
<b>Critères de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Principal : moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des 4 souches de virus, mesurée à J21 de la vaccination ;</li><li>Secondaires : critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.</li></ul>
<b>Populations d'analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>FAS (<i>Full Analysis Set</i>) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et chez lesquels un échantillon sanguin a été collecté post-vaccination.</li><li>PP (<i>Per Protocol</i>) : sujets de la population FAS, sans critères de déviation au protocole connus</li><li>OIAS (<i>Other Immunogenicity Analysis Set</i>) : sujets de la population FAS pour lesquels des données d'IHA sont disponibles.</li></ul>
<b>Analyses statistiques</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Non-infériorité par rapport aux TIV pour les souches communes (objectif principal) : l'hypothèse de non-infériorité de VAXIGRIPTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (MGT<sub>QIV</sub>/MGT<sub>TIV</sub>) était <math>&gt; 0,667</math> (1/1,5). L'analyse</li></ul>

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

<sup>10</sup> L'étude était en double aveugle sauf pour le groupe TIV2, en ouvert, pour permettre aux sujets de ce groupe de recevoir à partir de J21 un vaccin contre la grippe contenant les souches recommandées par l'OMS.

	<p>principale a porté sur la population PP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Supériorité par rapport aux TIV pour la souche B additionnelle (objectif secondaire) : l'hypothèse de supériorité de VAXIGRIPTETRA pour la souche B non commune était validée si la limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT (<math>MGT_{QIV}/MGT_{TIV}</math>) était <math>&gt; 1,0</math>. L'analyse principale a porté sur la population FAS.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT égale à 1/1,5, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 278 dans le groupe VAXIGRIPTETRA et 139 dans chaque groupe comparateur pour obtenir une puissance d'au moins 90%.

## Résultats

Au total, 2 225 sujets ont été randomisés et 2 219 ont reçu au moins une dose de vaccin : 1 166 dans un groupe VAXIGRIPTETRA (QIV), 278 dans le groupe VAXIGRIP-B/Victoria (TIV1) et 275 dans le groupe VAXIGRIP- B/Yamagata (TIV2).

Les sujets vaccinés étaient âgés en moyenne de 57,6 ans dans l'ensemble de la population et de 69,5 ans dans la strate  $> 60$  ans. Près de 50% des sujets inclus étaient âgés de plus de 60 ans et les plus de 65 ans représentaient près de 35 %.

Environ 35% des sujets inclus avaient été vaccinés contre la grippe lors de la saison précédente en 2013-2014.

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion (Tableau 3). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

**Tableau 3. Etude GQM11 : Non-infériorité – Rapports  $MGT_{QIV}/MGT_{TIV}$ , stratifiés par groupe d'âge, 21 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)**

Souche	Groupe d'âge (effectifs QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC <sub>95%</sub> ]	MGT [IC <sub>95%</sub> ]	Rapport des MGT [IC <sub>95%</sub> ]
<b>A/California/07/2009 (H1N1)</b>	18-60 ans (n=828/278)	612 [567 ; 661]	685 [587 ; 800]	0,894 [0,762 ; 1,05]
	$> 60$ ans (n=830/275)	219 [198 ; 241]	268 [228 ; 214]	0,817 [0,675 ; 0,990]
	Total	-	-	0,855 [0,754 ; 0,968]
<b>A/Texas/50/2012 (H3N2)</b>	18-60 ans (n=827/278)	501 [461 ; 544]	629 [543 ; 728]	0,797 [0,675 ; 0,940]
	$> 60$ ans (n=829/275)	359 [329 ; 391]	410 [352 ; 476]	0,876 [0,737 ; 1,04]
	Total	-	-	0,835 [0,741 ; 0,941]
<b>B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)</b>	18-60 ans (n=827/140)	708 [660 ; 760]	735 [615 ; 879]	0,963 [0,800 ; 1,16]
	$> 60$ ans (n=829/138)	287 [265 ; 312]	301 [244 ; 372]	0,954 [0,768 ; 1,19]
	Total	-	-	0,959 [0,831 ; 1,11]
<b>B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)</b>	18-60 ans (n=827/138)	1 713 [1 604 ; 1 829]	1 735 [1 490 ; 2 019]	0,987 [0,832 ; 1,17]
	$> 60$ ans (n=829/137)	656 [612 ; 703]	697 [593 ; 820]	0,940 [0,784 ; 1,13]
	Total	-	-	0,964 [0,850 ; 1,09]

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

Par ailleurs, VAXIGRIPTETRA 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 4).

**Tableau 4. Etude GQM11 : Supériorité - Rapports MGT<sub>QIV</sub>/MGT<sub>TIV</sub> stratifiés par groupe d'âge, 21 jours post-vaccination (analyse principale – population FAS)**

Souche	Groupe d'âge (effectifs QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC <sub>95%</sub> ]	MGT [IC <sub>95%</sub> ]	Rapport des MGT [IC <sub>95%</sub> ]
<b>B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)</b>	18-60 ans (n=832/138)	708 [661 ; 760]	204 [170 ; 243]	3,48 [2,89 ; 4,19]
	> 60 ans (n=831/137)	287 [265 ; 311]	121 [101 ; 147]	2,36 [1,91 ; 2,93]
<b>B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)</b>	18-60 ans (n=832/140)	1 715 [1 607 ; 1 830]	689 [556 ; 854]	2,49 [2,08 ; 2,98]
	> 60 ans (n=831/138)	655 [611 ; 701]	351 [294 ; 420]	1,86 [1,55 ; 2,24]

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

### Données d'immunogénicité descriptives

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 21 jours après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 5).

**Tableau 5. Etude GQM11 : Réponse anti-HA de VAXIGRIPTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population OIAS)**

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	Groupe d'âge	
		18-60 ans	60 ans et plus
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	534 (64,1)	379 (45,6)
	A/H3N2	551 (66,2)	395 (47,5)
	B/Victoria	590 (70,9)	376 (45,2)
	B/Yamagata	530 (63,7)	355 (42,7)
Facteur de séroconversion [IC <sub>95%</sub> ]	A/H1N1	9,77 [8,69 ; 11,00]	4,94 [4,46 ; 5,47]
	A/H3N2	10,3 [9,15 ; 11,50]	5,60 [5,02 ; 6,24]
	B/Victoria	11,6 [10,4 ; 12,9]	4,61 [4,18 ; 5,09]
	B/Yamagata	7,35 [6,66 ; 8,12]	4,11 [3,73 ; 4,52]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	818 (98,2)	754 (90,6)
	A/H3N2	815 (98,0)	799 (96,1)
	B/Victoria	830 (99,8)	802 (96,5)
	B/Yamagata	832 (100,0)	831 (100,0)

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

Ainsi, dans le sous-groupe des sujets âgés d'au moins 65 ans il a été observé une réponse immunitaire plus faible que celle observée chez les 18-64 ans, quel que soit le vaccin reçu. Toutefois, l'ensemble des critères établis par l'EMA (taux de séroprotection et de séroconversion, facteur de séroconversion) ont été atteints dans cette population des 65 ans et plus, pour chacune des 4 souches vaccinales et quel que soit le vaccin reçu.

### 9.1.2 Etude GQM02 réalisée chez les enfants âgés de 3 à 8 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA par rapport à celle induite par un vaccin trivalent injectable, chez des enfants âgés de 3 à 8 ans.

## Etude QM02

<b>Méthode</b>	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2013-2014, dans 22 centres (Finlande, Mexique, Pologne, Taiwan).
<b>Principal critère d'inclusion</b>	Enfants âgés de 3 à 8 ans.
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administration effective ou prévue d'un vaccin dans les 4 semaines précédant ou suivant l'administration du vaccin étudié ;</li> <li>Administration d'un médicament modifiant l'immunité ou d'immunoglobulines ou de tout autre produit sanguin dans les 3 mois précédant l'inclusion ;</li> <li>Déficit immunitaire connu ou suspecté.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Les sujets étaient randomisés dans l'un des 5 groupes (5:1:1) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>VAXIGRIPTETRA (QIV) ;</li> <li>VAXIGRIP (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria, recommandée pour la saison grippale ;</li> <li>VAXIGRIP (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata.</li> </ul> <p>Les sujets non précédemment vaccinés contre la grippe saisonnière recevaient une seconde dose à 28 jours après la première. Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur historique de vaccination : préalablement vaccinés ou non.</p>
<b>Critères de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Principal : moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des 4 souches de virus, mesurée à J21 de la vaccination ;</li> <li>Secondaires : critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.</li> </ul>
<b>Populations d'analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>FAS (Full Analysis Set) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et chez lesquels un échantillon sanguin a été collecté post-vaccination.</li> <li>PP (Per Protocol) : sujets de la population FAS, sans critères de déviation au protocole connus.</li> </ul>
<b>Analyses statistiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-infériorité par rapport aux TIV pour les souches communes (objectif principal) : l'hypothèse de non-infériorité de VAXIGRIPTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (<math>MGT_{QIV}/MGT_{TIV}</math>) était <math>&gt; 0,667</math> (1/1,5). L'analyse principale a porté sur la population PP.</li> <li>Supériorité par rapport aux TIV pour la souche B additionnelle (objectif secondaire) : l'hypothèse de supériorité de VAXIGRIPTETRA pour la souche B non commune était validée si la limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT (<math>MGT_{QIV}/MGT_{TIV}</math>) était <math>&gt; 1,0</math>. L'analyse principale a porté sur la population FAS.</li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT égale à 1/1,5, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1225 dont 875 dans le groupe VAXIGRIPTETRA pour obtenir une puissance d'au moins 90%.

### Résultats

Au total, 1 242 enfants âgés de 3 à 8 ans ont été randomisés et 1 207 ont reçu au moins une dose de vaccin. Les enfants vaccinés étaient, en moyenne, âgés de 5 ans et 45% d'entre eux avaient déjà été vaccinés précédemment.

La réponse immunitaire post-vaccination à VAXIGRIPTETRA a été non-inférieure à celle des vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps pour les souches virales communes aux vaccins (Tableau 5). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

**Tableau 6. Etude GQM02 : Non infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 28 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)**

Souche	Effectifs (QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC <sub>95%</sub> ]	MGT [IC <sub>95%</sub> ]	Ratio des MGT [IC <sub>95%</sub> ]
<b>A/California/07/2009 (H1N1)</b>	Total (n=819/327)	979 [902 ; 1 064]	1 127 [989 ; 1 285]	0,869 [0,744 ; 1,01]
<b>A/Texas/50/2012 (H3N2)</b>	Total (n=819/327)	1 559 [1 440 ; 1 688]	1 715 [1 518 ; 1 937]	0,909 [0,785 ; 1,05]
<b>B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)</b>	Total (n=819/168)	1 044 [948 ; 1 151]	1 140 [933 ; 1 394]	0,916 [0,726 ; 1,16]
<b>B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)</b>	Total (n=819/159)	1 188 [1 090 ; 1 295]	1 150 [948 ; 1 396]	1,03 [0,834 ; 1,28]

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

Par ailleurs, VAXIGRIPTETRA 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 7).

**Tableau 7. Etude GQM02 : Supériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 28 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)**

Souche	Effectifs (QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC <sub>95%</sub> ]	MGT [IC <sub>95%</sub> ]	Rapport des MGT [IC <sub>95%</sub> ]
<b>B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)</b>	n=863/169	1 050 [956 ; 1 154]	170 [125 ; 232]	6,17 [4,80 ; 7,94]
<b>B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)</b>	n=863/175	1 170 [1 076 ; 1 273]	217 [171 ; 276]	5,38 [4,34 ; 6,68]

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

### Données d'immunogénicité descriptives

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 28 jours après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA uniquement chez les enfants non préalablement vaccinés (Tableau 8).

**Tableau 8. Etude GQM02 : MGT en anticorps IHA et taux de séroconversion et séroprotection mesurés 28 jours après la vaccination (analyse principale – population OIAS)**

Paramètres d'immunogénicité évalués	Naïfs		Non-naïfs	
	QIV	TIV*	QIV	TIV*
<b>MGT J0 [IC<sub>95%</sub>]</b>				
A/H1N1	118 [97,7 ; 143]	122 [89,8 ; 165]	177 [150 ; 208]	188 [145 ; 244]
A/H3N2	174 [142 ; 213]	211 [155 ; 288]	263 [218 ; 316]	252 [188 ; 338]
B/Victoria	47,9 [40,1 ; 57,2]	44,1 [28,7 ; 67,6]	83,7 [70,4 ; 99,5]	93,4 [67,6 ; 129]
B/Yamagata	29,1 [24,8 ; 34,1]	29,0 [19,5 ; 43,4]	82,0 [68,5 ; 98,0]	57,9 [39,8 ; 84,2]
<b>MGT J28 ou J56 [IC<sub>95%</sub>]</b>				
A/H1N1	1 118 [1 008 ; 1 239]	1 249 [1 049 ; 1 487]	817 [721 ; 927]	1 028 [856 ; 1 236]
A/H3N2	1 818 [1 650 ; 2 004]	2 181 [1 881 ; 2 529]	1 309 [1 157 ; 1 480]	1 351 [1 126 ; 1 621]
B/Victoria	1 165 [1 032 ; 1 315]	1 256 [973 ; 1 623]	925 [798 ; 1 072]	984 [727 ; 1 331]
B/Yamagata	1 214 [1 094 ; 1 436]	1 242 [982 ; 1 570]	1 124 [979 ; 1 291]	1 175 [863 ; 1 601]
<b>MGTR J28 ou J56 [IC<sub>95%</sub>]</b>				
A/H1N1	9,46 [8,25 ; 10,8]	10,3 [8,20 ; 12,8]	4,62 [4,12 ; 5,19]	5,46 [4,44 ; 6,72]
A/H3N2	10,4 [8,92 ; 12,2]	10,3 [7,98 ; 13,3]	4,98 [4,36 ; 5,70]	5,36 [4,30 ; 6,68]
B/Victoria	24,3 [21,2 ; 27,9]	28,5 [20,9 ; 39,0]	11,0 [9,69 ; 12,6]	10,5 [8,38 ; 13,3]
B/Yamagata	41,8 [36,3 ; 48,0]	42,7 [30,0 ; 60,9]	13,7 [11,19 ; 15,8]	20,3 [14,7 ; 28,0]
<b>Taux de séroconversion, n (%)</b>				
A/H1N1	352 (74,1)	137 (74,5)	215 (55,4)	89 (55,6)

A/H3N2	348 (73,3)	140 (76,1)	211 (54,4)	93 (58,1)
B/Victoria	430 (90,5)	87 (93,5)	302 (77,8)	72 (86,7)
B/Yamagata	445 (93,7)	83 (91,2)	318 (82,2)	68 (88,3)
<b>Taux de séroprotection, n (%)</b>				
A/H1N1	473 (99,6)	183 (99,5)	379 (97,7)	157 (98,1)
A/H3N2	475 (100,0)	184 (100,0)	386 (99,5)	160 (100,0)
B/Victoria	473 (99,6)	93 (100,0)	379 (97,7)	82 (98,8)
B/Yamagata	475 (100,0)	91 (100,0)	382 (98,7)	75 (97,4)

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

### Résultats en sous-groupes

Aucune analyse statistique n'était prévue au protocole pour comparer la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA et VAXIGRIP en fonction de l'âge des sujets ou des antécédents de vaccination grippale. Les données descriptives disponibles, difficilement interprétables, ne seront pas décrites.

#### 9.1.3 Etude GQM09 réalisée chez les enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans

Cette étude de phase III, non comparative et en ouvert, avait pour objectif de décrire la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA, chez des enfants et adolescents âgés de 9 à 17 ans.

Compte tenu du faible effectif et du nombre d'enfants et d'adolescents séroprotégés avant la vaccination, les résultats de cette étude sont difficilement interprétables et ne seront pas détaillés.

Dans cette population, le RCP de VAXIGRIPTETRA indique que : « Sur un total de 429 enfants âgés de 9 à 17 ans ayant reçu une dose de VAXIGRIPTETRA, la réponse immunitaire dirigée contre les 4 souches contenues dans le vaccin était similaire à la réponse immunitaire induite chez les adultes âgés de 18 à 60 ans. »

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Données des études cliniques

La tolérance de VAXIGRIPTETRA a été évaluée dans cinq études cliniques durant lesquelles 3 040 adultes âgés de 18 à 60 ans, 1 392 adultes âgés de plus de 60 ans, 429 enfants âgés de 9 à 17 ans et 884 enfants âgés de 3 à 8 ans ont reçu au moins une dose de VAXIGRIPTETRA.

L'événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été la douleur au site d'injection (dans 53 à 57% des cas chez les enfants âgés de 3 à 17 ans et les adultes et 26% des cas chez les personnes âgées).

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

- Chez les adultes : céphalées (28%), myalgies (23%) et malaise (19%),
- Chez les personnes âgées : céphalées (16%) et myalgies (14%),
- Chez les enfants âgés de 9 à 17 ans : myalgies (29%), céphalées (25%), malaise (20%) et gonflement au site d'injection (11%),
- Chez les enfants âgés de 3 à 8 ans : malaise (31%), myalgies (29%), céphalées (26%), gonflement au site d'injection (21%), érythème au site d'injection (20%), induration au site d'injection (16%), frissons (11%).

En général, les EI ont été d'intensité légère et sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination et se sont spontanément résolus dans les 3 jours suivant leur apparition. Ils ont été moins fréquents chez les personnes âgées de plus de 60 ans que chez les adultes et les enfants âgés de 3 à 17 ans.

En outre, un EI graves considéré comme lié à la vaccination a été rapporté après vaccination par VAXIGRIPTETRA (un cas de thrombocytopenie). Aucun cas de réaction anaphylactique ou de

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

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

## 9.2.2 Données complémentaires

### **RCP :**

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

- **Choc anaphylactique**
- **Effets indésirables potentiels** (effets indésirables rapportés avec VAXIGRIP et susceptibles de survenir avec VAXIGRIPTETRA.) :
  - Affections du système immunitaire : hypersensibilité, telle que rash ou érythème généralisé,
  - Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite,
  - Affections vasculaires : vascularites, telles que purpura de Henoch-Schonlein, avec atteinte rénale transitoire dans certains cas.

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

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

- Réactions anaphylactiques,
- Convulsions (dont convulsions fébriles),
- Syndrome de Guillain-Barré
- Névrite (dont paralysie de Bell),
- Encéphalite/myélite,
- Vascularite,
- Thrombocytopénie,
- Utilisation chez l'enfant entre 6 mois et 3 ans.

## 09.3 Résumé & discussion

VAXIGRIPTETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans. Il s'agit d'un vaccin à virion fragmenté contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (VAXIGRIP) disponible en France depuis 1998 et indiquée à partir de l'âge de 6 mois.

L'évaluation de VAXIGRIPTETRA repose sur des données d'immunogénicité et de tolérance chez l'enfant, l'adolescent (de 3 à 8 ans et de 9 à 17 ans) et l'adulte (de plus de 18 ans) en bonne santé. Aucune étude n'a évalué l'efficacité clinique de VAXIGRIPTETRA.

Les données d'immunogénicité montrent une réponse vaccinale satisfaisante (supérieure aux seuils protecteurs établis par l'EMA) chez les adultes âgés de plus de 18 ans et les enfants âgés de 3 à 8 ans non précédemment vaccinés. Dans les études ayant comparé VAXIGRIPTETRA à VAXIGRIP réalisées chez l'adulte âgé de plus de 18 ans et l'enfant âgé de 3 à 8 ans :

- la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA contre les trois souches communes a été non-inférieure à celle de VAXIGRIP,
- la réponse immunitaire induite par VAXIGRIPTETRA a été supérieure à celle du vaccin trivalent pour la souche B additionnelle.

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

Par ailleurs, aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les enfants de moins de 3 ans ou dans les populations à risque particulier telles que les immunodéprimés.

Le profil de tolérance de VAXIGRIPTETRA est globalement comparable à celui de VAXIGRIP avec une fréquence comparable d'événements indésirables locaux et généraux. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : douleurs au site d'injection, myalgies et céphalées.

#### **Discussion :**

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

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

## **09.4 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 le 31 août 2012.

## **010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE**

---

Selon le calendrier vaccinal 2017, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes<sup>11</sup> :

- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
  - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
  - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
  - dysplasies broncho-pulmonaires ;
  - mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
  - insuffisances cardiaques graves ;
  - valvulopathies graves ;
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
  - maladies des coronaires ;
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
  - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
  - néphropathies chroniques graves ;
  - syndromes néphrotiques ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
  - diabète de type 1 et de type 2 ;
  - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement

---

<sup>11</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique: [http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccination\\_2017.pdf](http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccination_2017.pdf)



immunosuppresseur), excepte les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;

- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose<sup>12</sup> ;
- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse<sup>13</sup> ;
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.

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

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

VAXIGRIPTETRA peut être utilisé selon son AMM dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

---

<sup>12</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. 22 février 2012.

<sup>13</sup> Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). 16 février 2012.

# 011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

## 011.1 Service Médical Rendu

- ▶ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.
- ▶ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables de VAXIGRIPTETRA est important.
- ▶ Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans (vaccins trivalents et quadrivalents inactivés injectables).

### ▶ Intérêt de santé publique :

Compte tenu :

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

VAXIGRIPTETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VAXIGRIPTETRA est important dans la prévention de la grippe chez les sujets à partir de 3 ans uniquement 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 recommandées.**

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

## 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

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

## 011.3 Population cible (à l'exception des professionnels)

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

- personnes âgées de 65 ans ou plus : 13 millions<sup>14</sup> ;
- 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 2015-2016<sup>15</sup> en raison d'une maladie chronique ;
  - les populations ciblées par les recommandations vaccinales mais qui ne peuvent être identifiées dans les bases de l'Assurance Maladie :
    - entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque grave de la grippe : cette population est difficilement quantifiable ;
    - femmes enceintes et personnes avec un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> : on peut estimer leur nombre à environ 1,3 million. A noter que parmi ces personnes, il n'est pas possible d'estimer celles à la fois éligibles à la vaccination en raison d'une maladie chronique.

Parmi ces personnes, il n'est pas possible de quantifier le nombre d'enfants de moins de 3 ans ne pouvant relever d'une vaccination par VAXIGRIPTETRA en raison de son AMM à partir de 3 ans.

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

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnements

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

---

<sup>14</sup> Données Insee au 1<sup>er</sup> janvier 2017.

<sup>15</sup> 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>