

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis
29 avril 2015**

*L'avis de la Commission de la transparence adopté le 18 mars 2015
a fait l'objet d'une audition le 29 avril 2015.*

FLUENZ TETRA suspension pour pulvérisation nasale**B/1 pulvérisateur (CIP : 34009 300 111 7 1)****B/10 pulvérisateur (CIP : 34009 279 376 6 8)**

Laboratoire ASTRAZENECA

DCI	Vaccin grippal (vivant atténué, nasal)
Code ATC (2014)	J07BB03 (vaccins grippe, vivant atténué)
Motif de l'examen	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans. L'utilisation de FLUENZ TETRA doit être conforme aux recommandations officielles. »

SMR	<u>Important</u> dans la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans, notamment en primo-vaccination, pour lesquels la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.
ASMR	FLUENZ TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention de la grippe, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	FLUENZ TETRA peut être utilisé, dans le cadre de son AMM, chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 4 décembre 2013. L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance	Médicament soumis à prescription médicale

Classification ATC	2014	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BB	Vaccins antigrippaux
	J07BB03	Grippe, vivant atténué

02 CONTEXTE

Examen de la première demande d'inscription des spécialités FLUENZ TETRA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités.

FLUENZ TETRA est le premier vaccin grippal tétravalent qui vise à être commercialisé en France. Ce vaccin est indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans.

FLUENZ TETRA est un vaccin grippal réassorti, vivant atténué, contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport aux vaccins grippaux trivalents injectables inactivés disponibles actuellement.

Il est à noter que la formulation trivalente de ce vaccin administré par voie nasale, FLUENZ, a fait l'objet d'un avis de la Commission de la transparence en 2012¹ qui lui a octroyé un SMR important et une ASMR V par rapport aux vaccins trivalents injectables inactivés. FLUENZ n'est plus commercialisé par le laboratoire depuis octobre 2014 en prévision de la mise sur le marché de la formulation tétravalente. A noter que ce vaccin n'était pas disponible en ville mais uniquement aux Collectivités en raison d'un conditionnement en boîte de 10.

Pour rappel, les virus réassortants contenus dans ces vaccins vivants atténués ont la particularité d'être :

- adaptés au froid : ils ont la capacité de se multiplier localement au niveau du nasopharynx à des températures basses (entre 25°C et 33°C) ;
- thermosensibles : limitant de fait leur répllication au niveau du tractus respiratoire inférieur, ce qui participe à réduire le risque de transmission d'un individu à l'autre. En effet, les virus sauvages A et B se multiplient efficacement à des températures de 39 et 37°C respectivement.

¹ Avis d'inscription de FLUENZ de la Commission de la transparence du 18 juillet 2012. Disponible en ligne sur le site internet de la HAS <http://www.has-sante.fr>.

Administré par voie nasale, ce vaccin vivant atténué induit une immunité imitant celle induite par l'infection naturelle. Il s'agit principalement d'une immunité locale, au niveau de la muqueuse de l'arbre respiratoire supérieur, via la production d'IgA sécrétoires. Une réponse sérique existe, par la production d'IgG et IgM, mais inférieure à celle observée après administration d'un vaccin grippal injectable. Une réponse immunitaire cellulaire, via les lymphocytes T, a également été décrite. Il n'a pas été établi de corrélat de protection contre la grippe fondé sur le titrage des anticorps sériques pour ces vaccins vivants administrés par voie nasale. L'évaluation de leur efficacité protectrice repose donc sur des critères cliniques.

En France, la stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations à risque de décès et de complications graves de la grippe. S'agissant des enfants et des adolescents, le Haut Conseil de la Santé Publique recommande de ne vacciner que ceux considérés à risque en raison de maladies sous-jacentes, à partir de l'âge de 6 mois.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans. L'utilisation de FLUENZ TETRA doit être conforme aux recommandations officielles. »

04 POSOLOGIE

« Posologie

Enfants âgés de 24 mois et plus et adolescents :

0,2 ml (0,1 ml administré dans chaque narine).

Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

FLUENZ TETRA ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et enfants de moins de 24 mois, pour des raisons de sécurité liées à l'augmentation des taux d'hospitalisation et d'épisodes de sifflements dans cette population.

Mode d'administration

Le vaccin doit être administré par voie nasale.

Ne pas injecter FLUENZ TETRA.

FLUENZ TETRA est administré en une dose répartie dans chaque narine. Après avoir administré la moitié de la dose dans une narine, administrer l'autre moitié de la dose dans l'autre narine immédiatement ou dans un court délai. Le patient peut respirer normalement lors de l'administration du vaccin. Il est inutile d'inhaler profondément ou de renifler. »

05 CONTRE-INDICATIONS ET MISES EN GARDE SPECIALES

Contre-indications

Le vaccin FLUENZ TETRA est notamment contre-indiqué chez les enfants et adolescents présentant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur tels que : une leucémie aiguë ou chronique, un lymphome, une infection par le VIH symptomatique, une immunodéficience cellulaire et la prise de corticostéroïdes à fortes doses.

Il n'est pas contre-indiqué chez les patients présentant une infection par le VIH asymptomatique, ou recevant un traitement par corticostéroïdes topiques/inhalés ou par corticostéroïdes

systémiques à faible dose, ou recevant un traitement de substitution à base de corticostéroïdes, comme dans les cas d'insuffisance surrénale.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Selon son RCP, FLUENZ TETRA ne doit pas être administré aux enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Il est également mentionné qu'il convient d'informer les personnes vaccinées que **FLUENZ TETRA est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés**. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques avec FLUENZ indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de FLUENZ TETRA chez les enfants souffrant de malformations crano-faciales non corrigées.

06 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

Selon son RCP, les observations issues des études relatives au vaccin trivalent FLUENZ peuvent s'appliquer à l'utilisation de FLUENZ TETRA, la seule différence entre ces deux vaccins étant l'ajout d'une quatrième souche (une deuxième souche B). Ainsi, FLUENZ TETRA peut être co-administré avec les vaccins vivants atténués suivants :

- le vaccin contre la varicelle ;
- le vaccin oral poliomyélitique ;
- le vaccin contre la rougeole ;
- le vaccin contre les oreillons.

La réponse immunitaire au vaccin contre la rubéole était altérée de manière significative lors de sa co-administration avec FLUENZ TETRA. Toutefois, selon le RCP, cette modification pourrait ne pas avoir de pertinence clinique avec le schéma d'immunisation en deux doses du vaccin contre la rubéole.

La co-administration de FLUENZ TETRA avec des vaccins inactivés n'a pas été étudiée.

07 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3}

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

² Institut de veille sanitaire (InVS). Grippe : généralités. Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Grippe/Grippe-generalites/Point-sur-les-connaissances> (Consulté le 6/02/2015).

³ <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/grippe>.

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, le réseau Sentinelles estime 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 âgés².

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 possèdent à la surface de leur enveloppe deux glycoprotéines antigéniques : l'hémagglutinine (H), qui permet au virus de s'attacher aux cellules respiratoires à infecter, et la neuraminidase (N), qui permet la libération des virions néoformés lors de leur sortie par bourgeonnement de la cellule infectée.

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

Seuls des vaccins trivalents inactivés (VTI) et administrables par voie injectable sont actuellement disponibles en France. Le vaccin trivalent vivant atténué FLUENZ, qui a fait l'objet d'un avis de la Commission en 2012, n'est plus commercialisé depuis octobre 2014 par décision du laboratoire en prévision de la mise sur le marché de FLUENZ TETRA. Depuis plusieurs décennies, les trois souches de virus grippal incluses aux vaccins sont :

- deux souches de virus A : A/H1N1 et A/H3N2 ;
- une souche de type B : lignée Yamagata ou lignée Victoria selon les saisons.

Tous ces vaccins peuvent être utilisés à partir de l'âge de 6 mois (à l'exception de ceux réservés à l'adulte).

FLUENZ TETRA est un vaccin tétravalent : à la composition des vaccins trivalents s'ajoute une seconde souche B, de sorte que les deux lignées circulantes, Yamagata et Victoria, sont présentes. A la différence des VTI, ce vaccin n'est indiqué qu'à partir de 2 ans, et jusqu'à 17 ans inclus.

Depuis 1985 deux lignées de virus grippal B (B/Victoria et B/Yamagata) circulent alternativement ou concomitamment pendant les saisons épidémiques, comme le mentionne le Haut Conseil de la

santé publique (HCSP)⁴. De 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 recommander, depuis la saison 2013-2014, l'inclusion dans le vaccin grippal saisonnier des deux souches de virus de type B circulantes.

Des données épidémiologiques et virologiques permettant d'apprécier le poids de la grippe de type B en France métropolitaine sont présentées dans l'avis du HCSP relatif à l'utilisation de FLUENZ TETRA⁴. Sur la base des données issues des différents réseaux de surveillance épidémiologiques de la grippe, le HCSP note qu'en France, au cours des 11 dernières saisons grippales :

- le virus B a été moins souvent détecté que le virus A parmi les consultants pour syndromes grippaux en médecine ambulatoire. La part du virus B parmi les virus isolés a été en moyenne de 22 % (médiane de 9%) ;
- le virus B a dominé uniquement lors de deux saisons et n'a pas circulé au cours de 4 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 7 saisons où le virus B circulait, sans répercussion apparente sur le nombre de consultations.

Concernant les cas graves admis en réanimation et les cas graves décédés liés à la grippe survenus depuis 2009 (cf. tableau 1), le HCSP note :

- une surreprésentation des enfants de moins de 2 ans parmi les cas graves si l'on compare leur distribution à celle observée en population générale, quel que soit le virus à l'origine de l'infection ;
- la part des enfants âgés de 2 à 8 ans dans les cas graves liés au virus de type B qui semble plus élevée que celle des cas graves liés aux virus A(H3N2) et A(H1N1), de même pour les décès, mais les faibles tailles d'échantillon ne permettent pas de conclure ;
- il n'existe pas de population à risque de grippe B clairement définie.

⁴ HCSP. Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FLUENZ TETRA. 10 juillet 2014 (Mis en ligne le 05/08/2014).

Tableau 1. Caractéristiques des cas graves admis en réanimation et des cas graves décédés de grippe depuis 2009 en France métropolitaine.

	Cas graves admis en réanimation depuis 2009			Cas graves décédés		
	B	A(H1N1) pdm2009	A(H3N2)	B	A(H1N1) pdm2009	A(H3N2)
Nombre de cas (%)	2 378			457		
	342 (14%)	1 802 (76%)	234 (10%)	56 (12%)	357 (78%)	44 (10%)
Classe d'âge (% de la population générale)						
< 2 ans (2%)	6%	5%	8%	0%	2%	0%
2-8 ans (9%)	10%	4%	7%	11%	2%	2%
9-17 ans (11%)	5%	5%	1%	7%	3%	2%
18-64 ans (60%)	47%	73%	32%	52%	72%	27%
65 ans et plus (18%)	33%	13%	51%	30%	21%	68%
Facteurs de risque de complication						
Aucun	30%	29%	18%	23%	20%	5%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	3%	1%	0%	2%	0%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	4%	9%	2%	5%	6%	2%
Autres cibles de la vaccination	66%	59%	79%	71%	72%	93%
Statut vaccinal, 2009-2010 exclu						
Vacciné	10%	8%	18%	9%	9%	21%
Gravité						
SDRA*	44%	55%	44%	84%	81%	68%
Ecmo*	7%	9%	1%	18%	19%	0%
Ventilation mécanique	62%	64%	63%	91%	89%	73%
Décès	16%	22%	19%			

* SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë ; Ecmo : Oxygénation par membrane extracorporelle.

Grâce aux différents réseaux de surveillance, il a également été possible d'observer les circulations respectives des deux lignées de grippe B en France au cours des 16 saisons hivernales couvrant la période de 1998 à 2014. Ainsi, c'est seulement au cours de deux hivers qu'il a été constaté une inadéquation de la lignée vaccinale alors que le B circulait de manière significative, tandis qu'au cours de deux saisons, l'inadéquation n'a pas été liée à un changement de lignée mais à une souche variante de la même lignée.

Ainsi, au vu de ces différentes données épidémiologiques et virologiques, le HCSP conclut dans son avis que « ***l'impact en santé publique de l'ajout d'une seconde souche de virus influenza B n'est pas démontré*** dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement le virus grippal dominant. De plus, lorsque cela est le cas, cette circulation n'est pas associée à une augmentation des recours aux soins, le virus B apparaissant notamment moins impliqué que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour deux saisons sur 16, alors que pour deux saisons, l'inadéquation n'était pas liée à un changement de lignée dominant mais à une souche variante de la même lignée ».

Il est à noter qu'un autre vaccin grippal tétravalent (FLUARIXTETRA), injectable et contenant des virus inactivés, a obtenu une AMM européenne en juin 2013. Ce vaccin n'est pas commercialisé en France à ce jour (en cours d'évaluation par la Commission).

08 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

Actuellement, seuls des vaccins contre la grippe trivalents inactivés sont commercialisés, tous administrés par voie injectable. Ceux d'entre eux pouvant être administrés chez l'enfant et l'adolescent sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
AGRIPPAL (vaccin grippal inactivé, antigènes de surface) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SRL	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 <u>à partir de 6 mois</u> .	Important	Oui
FLUARIX (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE			
IMMUGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) PIERRE FABRE MEDICAMENT			
INFLUVAC (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) ABBOTT PRODUCTS SAS			
VAXIGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR MSD			

Il est à noter que le vaccin FLUENZ, vaccin similaire à FLUENZ TETRA mais trivalent, n'est plus disponible. Son AMM a été abrogée en octobre 2014 à la demande du laboratoire en prévision de la mise à disposition de FLUENZ TETRA. Lors de son examen par la Commission en 2012⁵, il avait été octroyé à FLUENZ un SMR important et une ASMR V par rapport aux vaccins trivalents inactivés injectables (agrément uniquement aux Collectivités).

Un autre vaccin grippal tétravalent, par voie injectable quant à lui, a obtenu son AMM en juin 2013 (FLUARIXTETRA, laboratoire GSK) mais n'est à ce jour pas commercialisé en France (en cours d'évaluation par la Commission).

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

⁵ Avis d'inscription de FLUENZ rendu par la Commission de la transparence le 18 juillet 2012.

09 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	PRISE EN CHARGE	
	Oui (date de début)/Non/Evaluation en cours	Périmètre et conditions particulières
Etats-Unis	Juin 2014	Enfants non à risque, âgés de 2 à 8 ans : utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué
Canada	2011-2012	Enfants non à risque, âgés de 2 à 17 ans : utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué
Royaume-Uni	2012	Enfants non à risque, âgés de 2 à 17 ans : le vaccin vivant atténué est le vaccin de choix
Allemagne	Novembre 2013	Enfants à risque, âgés de : - 2 à 6 ans : utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué - 7 à 17 ans : vaccin vivant atténué ou vaccin trivalent inactivé injectable, cependant la voie nasale pourrait augmenter l'acceptation de la vaccination annuelle grippale chez les enfants et adolescents avec facteurs de risque et grippe sévère.
Suède	2013	Enfants à risque, âgés de 2 à 17 ans : utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué
Israël	2013	Enfants non à risque, âgés de 2 à 17 ans : utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué

010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Après validation par l'EMA, la stratégie du développement clinique de FLUENZ TETRA s'est appuyée sur les données d'efficacité et de tolérance obtenues avec le vaccin trivalent FLUENZ, considérant les similarités structurelles entre ces vaccins qui diffèrent par la présence d'une souche B supplémentaire dans le vaccin tétravalent. A l'appui de sa demande d'inscription de FLUENZ TETRA, le laboratoire a ainsi présenté :

- les données issues de l'étude clinique pivot ayant comparé l'immunogénicité et la tolérance de FLUENZ TETRA à celles de FLUENZ ;
- un rappel des données d'efficacité protectrice et de tolérance issues des études cliniques ayant évalué le vaccin trivalent FLUENZ.

Aucune étude n'a évalué l'efficacité protectrice de FLUENZ TETRA au cours de son développement.

010.1 Données d'efficacité

10.1.1 Etude d'immunogénicité FLUENZ TETRA versus FLUENZ (étude MI-CP208)

La seule étude clinique présentée ayant évalué le vaccin FLUENZ TETRA chez l'enfant est une étude d'immunogénicité, ayant pour objectif de démontrer la non-infériorité de FLUENZ TETRA par rapport au vaccin trivalent FLUENZ.

Description de l'étude MI-CP208

Méthode	Etude de non-infériorité de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus FLUENZ, menée entre mars 2010 et décembre 2010 dans 97 centres aux Etats-Unis.
Principaux critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans ; • En bonne santé sur la base de leur histoire médicale et d'un examen clinique, ou ayant présenté une maladie chronique stable pour laquelle aucune hospitalisation n'était intervenue dans l'année précédente.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédent d'asthme ou enfant de moins de 5 ans avec antécédents d'épisodes de sifflements récidivants ; • Traitement immunosuppresseur en cours ou dans les 28 jours précédents ; • Patients immunodéprimés y compris infection par VIH ; • Traitement médicamenteux dans les 15 jours précédents ou prévus dans les 28 jours suivants à l'exception de contraceptifs, corticoïdes topiques, inhibiteurs de calcineurine ou antifongiques, traitements chroniques bien tolérés non-débutés et/ou non modifiés dans les 90 jours précédents.
Groupes de traitement	<p>Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur âge :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujets âgés de 9 à 17 ans : 1 dose à J0 ; • Sujets âgés de 2 à 8 ans : 2 doses à J0 et J28. <p>Chaque groupe était randomisé (3 :1 :1) dans l'un des bras de traitement suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • FLUENZ TETRA; • FLUENZ, vaccin trivalent contenant la souche B/Yamagata ; • FLUENZ, vaccin trivalent contenant la souche B/Victoria. <p>Pour les sujets âgés de 2 à 8 ans, la randomisation était également stratifiée selon le statut vaccinal contre la grippe à la saison précédente.</p>
Critère de jugement principal	<p>Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA) vis-à-vis des 4 souches de virus antigéniquement apparentées aux souches vaccinales, mesurée 28 à 35 jours après la vaccination (1 ou 2 doses reçues selon les groupes), indépendamment du statut sérologique à l'inclusion.</p> <p>Dans les groupes de sujets âgés de 2 à 8 ans, qui recevaient 2 doses de vaccin, la mesure du critère était effectuée après la 1^{ère} dose chez les enfants précédemment vaccinés contre la grippe et après la 2^{nde} dose chez les enfants non vaccinés.</p>
Parmi les critères de jugement 2nd	<ul style="list-style-type: none"> - Taux de séroconversion (anticorps IHA) ; - Titres en anticorps IHA ≥ 32.
Analyse statistique	<p>L'hypothèse de non-infériorité de FLUENZ TETRA était validée si la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des MGT entre les groupes (FLUENZ / FLUENZ TETRA) était $\leq 1,5$ pour chacune des 4 souches communes aux vaccins testés.</p> <p>L'analyse principale de non-infériorité a porté sur la population « immunogénicité ».</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT fixée à 1,5, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1 380 dans le groupe FLUENZ TETRA et 460 dans chacun des groupes FLUENZ pour démontrer la non-infériorité de FLUENZ TETRA en termes de rapport des MGT (RMGT) avec une puissance de 92 % si la valeur du RMGT était $\leq 1,1$ pour chacune des 4 souches.
Populations d'analyse	<p><u>Population ITT</u> : tous les sujets randomisés.</p> <p><u>Population « immunogénicité »</u> : sujets ayant reçu le médicament de l'étude, avec une mesure de l'efficacité telle que définie ci-après :</p> <ul style="list-style-type: none"> - groupe 1 dose (9 à 17 ans) : sujets ayant reçu la dose de vaccin et avec une mesure des anticorps IHA post-vaccination; - groupe 2 doses (2 à 8 ans) avec antécédent de vaccination grippale : sujets ayant reçu au moins la dose 1 de vaccin et avec une mesure des anticorps IHA post-dose 1 ; - groupe 2 doses (2 à 8 ans) sans antécédent de vaccination grippale : sujets ayant reçu les deux doses de vaccin et avec une mesure des anticorps IHA post-dose 2. <p>Pour l'analyse de l'immunogénicité, les sujets étaient assignés au groupe correspondant au vaccin reçu à la dose 1.</p>

Au total 2 312 enfants et adolescents ont été randomisés dans l'étude. La moyenne d'âge globale était de 6,7 ans, celle dans le sous-groupe des sujets âgés de 2 à 8 ans était de 5 ans et celle dans le sous-groupe des sujets âgés de 9 à 17 ans était de 13 ans. Cette étude s'étant déroulée aux Etats-Unis où la vaccination est recommandée chez les sujets en bonne santé, un peu plus de 70 % des enfants âgés de 2 à 8 ans inclus avaient été vaccinés contre la grippe saisonnière l'année précédente (cf. tableau 2).

Les groupes étaient par ailleurs comparables en termes de MGT en anticorps IHA à l'inclusion.

Tableau 2. Description des populations analysées (Etude MI-CP208)

	FLUENZ TETRA	FLUENZ*	FLUENZ B/Y	FLUENZ B/V	Total
Population ITT, N	1 385	927	464	463	2 312
Groupe 1 dose	300	204	103	101	504
Groupe 2 doses	1 085	723	361	362	1 808
Avec antécédent de vaccination grippale la saison précédente, n (%)	773 (71,2)	517 (71,5)	260 (72,0)	257 (71,0)	1 290 (71,3)
Sans antécédent de vaccination grippale la saison précédente, n (%)	312 (28,8)	206 (28,5)	101 (28,0)	105 (29,0)	518 (28,7)
Population immunogénicité, N	1327	883	446	437	2 210
Groupe 1 dose	297	203	104	99	500
Groupe 2 doses	1 030	680	342	338	1 710
Avec antécédent de vaccination grippale la saison précédente, n (%)	750 (72,8)	494 (70,6)	252 (73,7)	242 (71,6)	1 244 (72,7)
Sans antécédent de vaccination grippale la saison précédente, n (%)	280 (27,2)	186 (29,4)	90 (26,3)	96 (28,4)	466 (27,3)
Sujets vaccinés, n (%)	1 380 (99,6)	925 (99,8)	463 (99,8)	462 (99,8)	2 305 (99,7)
Sujets ayant reçu 1 dose et suivis 28 jours après la 1ere dose de vaccin, n (%)	1 362 (98,3)	915 (98,7)	458 (98,7)	457 (98,7)	2 277 (98,5)
Sujets ayant terminé l'étude**, n (%)	1 350 (97,5)	898 (96,9)	448 (96,6)	450 (97,2)	2 248 (97,2)

* FLUENZ = données combinées des groupes FLUENZ B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria.

** suivis pendant 180 jours après la dernière vaccination.

Critère principal de jugement

L'analyse du critère principal a été réalisée sur la population « immunogénicité », ayant inclus près de 96 % des sujets de la population ITT. La réponse immunitaire post-vaccination à FLUENZ TETRA a été non-inférieure à celle de FLUENZ pour les quatre souches virales en termes de MGT après la vaccination (borne supérieure de l'IC à 95 % du rapport des MGT \leq 1,5). Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3. Critère principal de jugement : moyennes géométriques des titres en anticorps IHA après vaccination (population immunogénicité)

Souche	FLUENZ TETRA			Comparateurs ^a			Ratio MGT	
	N	MGT	IC 95% ^b	N	MGT	IC 95%	Ratio ^c	IC 95%
A/H1N1	1 327	16,7	15,9 ; 17,6	883	17,9	16,8 ; 19,1	1,07	0,98 ; 1,16
A/H3N2	1 327	27,7	26,1 ; 29,4	883	28,8	26,7 ; 31,1	1,04	0,94 ; 1,14
B/Yamagata	1 327	49,6	46,6 ; 52,8	445	59,8	53,7 ; 66,7	1,21	1,07 ; 1,37
B/Victoria	1 327	35,4	33,3 ; 37,7	437	37,0	33,4 ; 41,0	1,05	0,93 ; 1,18

^a Comparateurs : données combinées des groupes FLUENZ B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria pour les souches A/H1N1 et A/H3N2 ; FLUENZ B/Yamagata pour la souche B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria pour la souche B/Victoria.

^b Calcul de l'IC basé sur la méthode du bootstrapping.

^c Ratio = MGT comparateur/MGT FLUENZ TETRA.

Une analyse complémentaire, prévue au protocole, a comparé l'augmentation des MGT en anticorps IHA induite par la vaccination par FLUENZ TETRA à celle induite par FLUENZ, après ajustement sur les titres en anticorps à l'inclusion. Sur ce critère, la réponse immunitaire à FLUENZ TETRA a été non-inférieure à la réponse aux vaccins FLUENZ pour chacune des quatre souches (borne supérieure de l'IC à 95 % du rapport des variations des MGT $\leq 1,5$; ratio pour A/H1N1 = 1,07 IC95% [1,01-1,13], ratio pour A/H3N2 = 0,99 IC95% [0,94-1,04], ratio pour B/Yamagata = 1,13 IC95% [1,01-1,27], ratio pour B/Victoria = 0,99 IC95% [0,88-1,10]). Cette analyse a également été réalisée sur la population dite « immunogénicité ».

Critères secondaires de jugement

Globalement, et indépendamment du statut sérologique à l'inclusion, les taux de séroconversion et les pourcentages de sujets avec un titre en anticorps IHA post-vaccination ≥ 32 ont été similaires dans les groupes FLUENZ et FLUENZ TETRA quel que soit la souche vaccinale (tableaux 4 et 5). Il a cependant été observé une réponse immunitaire faible vis-à-vis des deux souches de type A par rapport aux souches B.

Tableau 4. Taux de réponse sérologique en anticorps IHA après vaccination (séroconversion) quel que soit le statut sérologique à l'inclusion (population d'immunogénicité)

Souche	FLUENZ TETRA		Comparateurs ^c		Différence de taux	
	Taux ^a (n/N)	IC 95%	Taux ^a (n/N)	IC 95%	Différence ^b	IC 95%
A/H1N1	6,3 % (83/1 320)	[5,0 ; 7,7]	8,2 % (72/878)	[6,5 ; 10,2]	-1,9 %	[- 4,2 ; 0,3]
A/H3N2	3,9 % (52/1 321)	[3,0 ; 5,1]	3,6 % (32/879)	[2,5 ; 5,1]	0,3 %	[-1,4 ; 1,9]
B/Yamagata	43,4 % (573/1 321)	[40,7 ; 46,1]	44,9 % (198/441)	[40,2 ; 49,7]	-1,5 %	[-6,9 ; 3,8]
B/Victoria	39,1 % (516/1 321)	[36,4 ; 41,8]	38,4 % (168/437)	[33,9 ; 43,2]	0,6 %	[-4,7 ; 5,8]

^a Proportion de sujets ayant eu une séroréponse définie par un titre en anticorps IHA multiplié par 4

^b Différence FLUENZ TETRA – FLUENZ

^c Comparateurs : données combinées des groupes FLUENZ B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria pour les souches A/H1N1 et A/H3N2 ; FLUENZ B/Yamagata pour la souche B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria pour la souche B/Victoria.

Tableau 5. Pourcentage de sujets avec un titre en anticorps IHA post-vaccination ≥ 32 , quel que soit le statut sérologique à l'inclusion (population d'immunogénicité)

Souche	FLUENZ TETRA		Comparateurs ^b		Différence de %	
	Pourcentage (n/N)	IC 95%	Pourcentage (n/N)	IC 95%	Différence ^a	IC 95%
A/H1N1	43,1 % (572/1 327)	[40,4 ; 45,8]	43,8 % (387/883)	[40,5 ; 47,2]	-0,7 %	[-4,9 ; 3,5]
A/H3N2	55,7 % (739/1 327)	[53,0 ; 58,4]	55,4 % (489/883)	[52,0 ; 58,7]	0,3 %	[-3,9 ; 4,5]
B/Yamagata	76,5 % (1 015/1 327)	[74,1 ; 78,7]	81,6 % (363/445)	[77,7 ; 85,1]	-5,1 %	[-9,2 ; -0,6]
B/Victoria	65,6 % (871/1 327)	[63,0 ; 68,2]	66,6 % (291/437)	[62,0 ; 71,0]	-1,0 %	[-6,0 ; 4,2]

^a Différence FLUENZ TETRA – FLUENZ

^b Comparateurs : données combinées des groupes FLUENZ B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria pour les souches A/H1N1 et A/H3N2 ; FLUENZ B/Yamagata pour la souche B/Yamagata et FLUENZ B/Victoria pour la souche B/Victoria.

10.1.2 Rappel des études cliniques ayant évalué FLUENZ, formulation trivalente

Considérant que l'immunogénicité du vaccin tétravalent FLUENZ TETRA est non-inférieure à celle du vaccin trivalent FLUENZ, le laboratoire a proposé que les données cliniques relatives à l'efficacité protectrice de FLUENZ soient extrapolables à FLUENZ TETRA. Une synthèse de ces données, déjà évaluées par la Commission de la transparence lors de l'examen de la demande d'inscription de FLUENZ, a donc été présentée par le laboratoire à l'appui de la présente demande.

Pour rappel, neuf études de phase III en population pédiatrique ont évalué l'efficacité protectrice de FLUENZ sur la diminution des cas de grippe confirmés par culture virale. Six de ces études ont comparé FLUENZ à un placebo, trois à un vaccin grippal trivalent inactivé injectable (VTI).

Dans les études versus placebo, réalisées chez des enfants âgés de 6 à 71 mois en bonne santé, l'incidence de la grippe liée à une souche antigéniquement apparentée à une souche vaccinale a été diminuée de 62,2% à 93,4% dans les groupes vaccinés par FLUENZ par rapport aux groupes non vaccinés.

Dans les 3 études contrôlées versus VTI, la supériorité de FLUENZ a été démontrée en termes de réduction du nombre de cas de grippe causée par des souches apparentées aux souches vaccinales (critère principal). Selon les études, l'incidence des gripes a été plus faible de 1 à 2,5% en valeur absolue dans les groupes vaccinés avec FLUENZ, soit une diminution du nombre de cas de gripes de l'ordre de 35 % à 53 % par rapport aux groupes vaccinés par un VTI.

Tableau 6 : résultats des études pédiatriques comparatives FLUENZ versus vaccin trivalent injectable.

Etude	Population	N	Souches apparentées aux souches vaccinales		Efficacité relative toutes souches (IC 95 %)
			Taux d'attaque grippe FLUENZ versus VTI	Efficacité relative* (IC 95 %)	
MI-CP111	6 à 59 mois	7 852	1,4% versus 2,4% Différence = 1%	44,5 % (22,4-60,6)	54,9 % (45,4-62,9)
D153-P514	6 à < 72 mois Avec antécédent d'infections respiratoires récidivantes	2 085	2,3% versus 4,8% Différence = 2,5%	52,7 % (21,6-72,2)	52,4 % (24,6-70,5)
D153-P515	6 à 17 ans Asthme non sévère, stable et médicalement traité	2 211	4,1% versus 6,4% Différence = 2,3 %	34,7 % (3,9-56,0)	31,9 % (1,1-53,5)

* Efficacité relative définie comme le pourcentage de diminution de l'incidence des cas de grippe dans le groupe FLUENZ par rapport au groupe VTI.

010.2 Tolérance

10.2.1 Données issues de l'étude MI-CP208, comparative versus FLUENZ

Au cours de cette étude clinique, la tolérance de FLUENZ TETRA a pu être évaluée chez 1 377 sujets âgés de 2 à 17 ans, dont 1 039 sujets ayant reçu deux doses de vaccin.

S'agissant d'un vaccin vivant atténué, la survenue de symptômes grippaux tels que fièvre, céphalée, toux, fatigue et congestion nasale était attendue. Près de 50 % des sujets ont en effet rapporté au moins un de ces événements dans les 2 semaines suivant la première dose de vaccin (47,9 % avec FLUENZ TETRA versus 47,4 % avec FLUENZ). Le profil de tolérance des deux vaccins a été similaire. Les différents événements indésirables sont survenus à des fréquences comparables dans les deux groupes, à l'exception de la fièvre > 38°C survenue plus fréquemment avec FLUENZ TETRA : 5,7 % versus 3,9 %. Les fièvres importantes (> 39,5 °C) ont néanmoins été peu fréquentes dans les deux groupes (0,3 % et 0,2 %). Le symptôme grippal le plus fréquemment rapporté avec FLUENZ TETRA a été la congestion nasale/rhinorrhée (32,3 %), de même avec FLUENZ (32,0 %).

Après une seconde dose de vaccin, la proportion de sujets ayant rapporté un événement attendu a été globalement moindre, environ 30 % dans chacun des groupes. Le profil d'événements survenus avec FLUENZ TETRA a été similaire à celui observé après la première dose, hormis la fièvre > 38°C survenue moins fréquemment (2,7 %).

Aucun événement indésirable grave imputé au vaccin n'a été rapporté au cours de l'étude.

A noter qu'au cours des études cliniques réalisées avec FLUENZ, il avait été observé davantage de congestions nasales, infections respiratoires, fièvre et céphalées dans le groupe FLUENZ par rapport aux groupes vaccinés par un vaccin trivalent injectable.

10.2.2 Données du RCP

« L'expérience relative à la tolérance du vaccin trivalent FLUENZ est pertinente pour l'utilisation de FLUENZ TETRA car FLUENZ TETRA (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est identique à FLUENZ, la seule différence étant l'ajout d'une quatrième souche (une deuxième souche B) au sein de FLUENZ TETRA.

Les données sur la tolérance en cas d'utilisation de FLUENZ TETRA proviennent d'études cliniques avec FLUENZ TETRA chez 1 382 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, d'études cliniques avec FLUENZ chez plus de 29 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et d'études de tolérance post-autorisation avec FLUENZ chez plus de 84 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Des données de tolérance supplémentaires ont été obtenues lors de l'expérience en post-commercialisation avec FLUENZ.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de FLUENZ TETRA était similaire au profil de tolérance de FLUENZ. L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études cliniques chez les patients était une congestion nasale/rhinorrhée.

De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et d'exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont également été observés après commercialisation avec FLUENZ.»

Les autres effets indésirables très fréquents (fréquence \geq 1/10) mentionnés au RCP sont la diminution de l'appétit, la céphalée et le malaise.

Pour rappel, dans une étude clinique contrôlée FLUENZ versus un vaccin grippal injectable (MI-CP111), une augmentation de la fréquence des épisodes de sifflement sur 42 jours a été observée chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % avec FLUENZ contre 3,8 % avec le vaccin grippal injectable). Tout comme FLUENZ, l'utilisation de FLUENZ TETRA n'est donc pas indiquée chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois.

10.2.3 Données de pharmacovigilance

FLUENZ TETRA a été commercialisé aux Etats-Unis et en Israël durant la saison hivernale 2013-2014. Au cours de cette saison, près de 12 787 000 doses ont été vendues. Les données internationales de pharmacovigilance obtenues pour FLUENZ TETRA au cours de cette saison grippale, et pour FLUENZ depuis sa mise à disposition en 2003 aux Etats-Unis, n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance pour ces vaccins.

10.2.4 Plan de gestion des risques (PGR)

Un plan de gestion des risques a été mis en place dans le cadre de l'enregistrement européen de FLUENZ TETRA, afin d'assurer une surveillance des risques identifiés ou potentiels liés à son utilisation et de fournir des informations complémentaires sur son profil de sécurité.

Les risques suivants sont mentionnés au PGR :

- risques identifiés importants : respiration sifflante chez les enfants de moins de deux ans, réactions d'hypersensibilité (incluant anaphylaxie) ;
- risques potentiels importants : syndrome de Guillain-Barré, paralysie faciale, transmission secondaire à des sujets sévèrement immunodéprimés, administration accidentelle à un patient immunodéprimé, convulsions, encéphalite, névrite, vascularite, échec de la vaccination (défaut d'efficacité) et narcolepsie avec ou sans cataplexie.

En raison de ces préoccupations et des données de tolérance limitées dans certaines populations, trois études observationnelles ont été mises en place à la demande de l'EMA. Celles-ci sont actuellement en cours de réalisation (cf. tableau ci-dessous).

Objectif	Date prévue de soumission du rapport
Etude MI-MA194 Etude observationnelle ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de FLUENZ et de FLUENZ TETRA chez les enfants et adolescents à haut risque.	Soumission du premier rapport annuel prévue en octobre 2014.
Etude MA-VA-MEDI3250-1116 Etude cas-témoins ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité en vie réelle aux USA de FLUENZ TETRA versus les vaccins grippaux inactivés et l'absence de vaccin, chez les personnes âgées de 2 à 17 ans.	Soumission du premier rapport annuel prévue en septembre 2014.
Etude MA-VA-MEDI3250-1115 Etude observationnelle ayant pour objectif d'évaluer la tolérance de FLUENZ TETRA versus les vaccins grippaux inactivés et l'absence de vaccin, chez les personnes âgées de 2 à 49 ans aux USA.	Soumission du premier rapport annuel en juillet 2016.

010.3 Résumé & discussion

FLUENZ TETRA est un vaccin grippal tétravalent, vivant atténué, administré par voie nasale. Il ne diffère du vaccin FLUENZ, formulation trivalente, que par l'adjonction d'une souche de virus de type B supplémentaire, de sorte qu'il contient les deux lignées de virus B qui circulent alternativement ou concomitamment depuis de nombreuses années.

Considérant ces similarités structurelles, le développement clinique de FLUENZ TETRA n'a comporté qu'une seule étude de phase III chez l'enfant de 2 à 17 ans visant à démontrer que l'immunogénicité induite par ce vaccin tétravalent était non-inférieure à celle induite par le vaccin trivalent FLUENZ. En effet, le laboratoire a considéré que les données cliniques d'efficacité protectrice et de tolérance obtenues avec le vaccin trivalent FLUENZ étaient extrapolables au vaccin tétravalent dès lors que la non-infériorité était démontrée. Cette stratégie de développement

proposée dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché a été validée par l'EMA⁶.

Ainsi, une étude de phase III ayant inclus environ 2 300 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans sans facteur de risque, a démontré que l'immunité induite par FLUENZ TETRA était non-inférieure à celle induite par FLUENZ, en termes de moyenne géométrique des titres en anticorps IHA (critère principal). De même, les taux de séroconversion et les pourcentages de sujets avec un titre en anticorps IHA post-vaccination ≥ 32 ont été similaires dans les deux groupes, quelle que soit la souche vaccinale (critères secondaires).

Il a néanmoins été observé une réponse immunitaire faible vis-à-vis des deux souches de type A, H1N1 et H3N2, par rapport aux souches de type B, quel que soit le critère évalué. En particulier les taux de séroconversion ont été de l'ordre de 40 % pour les souches B et nettement plus faibles pour les souches A, inférieurs à 10%. Cette moindre réponse immunitaire a été observée aussi bien avec FLUENZ TETRA qu'avec FLUENZ.

Globalement, on peut s'interroger sur la pertinence clinique de mesurer les taux d'anticorps sériques dans la mesure où il s'agit d'un vaccin vivant qui induit principalement une immunité locale, via la production d'IgA au niveau de la muqueuse de l'arbre respiratoire supérieur. Sur ce point, l'EMA a indiqué qu'il n'existait actuellement aucune méthode standardisée et validée permettant d'isoler et de quantifier ces IgA⁶. Ainsi l'interprétation clinique de ces résultats est difficile, d'autant qu'il n'a pas été établi de corrélat de protection contre la grippe fondé sur le titrage des anticorps sériques pour ces vaccins vivants administrés par voie nasale.

Bien que cette étude ait montré une immunogénicité de FLUENZ TETRA non-inférieure à celle de FLUENZ, elle ne permet pas de conclure sur l'impact de l'ajout d'une 4^{ème} souche en termes d'efficacité protectrice contre la grippe. Dans le cadre du PGR, une étude observationnelle a été demandée afin de comparer l'efficacité en vie réelle de FLUENZ TETRA versus les vaccins grippaux inactivés ou l'absence de vaccination.

Pour rappel, au cours des 3 études ayant évalué le vaccin FLUENZ versus les vaccins trivalents inactivés, l'incidence de la grippe avait été plus faible dans les groupes vaccinés avec FLUENZ que dans les groupes vaccinés par un VTI, de l'ordre de 35 % à 53 % selon les études (soit 1 % à 2,5 % en valeurs absolues).

D'après les données issues de cette étude clinique, le profil de tolérance de FLUENZ TETRA apparaît similaire à celui de FLUENZ. Globalement, la vaccination par le vaccin tétravalent n'a pas entraîné davantage d'événements indésirables que celle par le vaccin trivalent. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec FLUENZ TETRA ont été la congestion nasale/rhinorrhée, la céphalée, la perte d'appétit et le malaise.

La tolérance de FLUENZ TETRA n'a pas été évaluée dans les populations pédiatriques à risque telles que les sujets asthmatiques, présentant une affection respiratoire ou immunodéprimés. Par similarité avec FLUENZ, qui a fait l'objet d'un développement clinique plus large, les mêmes restrictions et mises en garde d'utilisation ont été intégrées au RCP de FLUENZ TETRA, en particulier la contre-indication chez les nourrissons de moins de 2 ans en raison de l'augmentation de la fréquence des épisodes de sifflements dans cette population. Ce vaccin ne peut être utilisé chez les sujets présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement en l'absence d'études cliniques dans ces populations. S'agissant d'un vaccin vivant, il ne peut être administré chez les sujets immunodéprimés.

Considérant les données issues des études cliniques limitées avec FLUENZ TETRA, l'EMA a demandé la mise en place de trois études observationnelles afin de pouvoir comparer sa tolérance à celle des vaccins grippaux inactivés, d'évaluer sa tolérance dans des populations à risque et de comparer l'efficacité en vie réelle de FLUENZ TETRA à celle des vaccins grippaux inactivés.

⁶ European Medicines Agency. Committee For Medicinal Products For Human Use (CHMP). Assessment report Fluenz Tetra. Procedure No. EMEA/H/C/002617. 13 septembre 2013.

010.4 Programme d'études

Seule la réalisation des trois études observationnelles sollicitées par l'EMA dans le cadre du plan de gestion des risques est prévue (étude en cours).

011 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

011.1 Recommandations de vaccination contre la grippe saisonnière

D'après le calendrier vaccinal 2015, la vaccination est recommandée chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- 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, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ;
 - diabète de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40kg/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 l'âge ;
- l'entourage familial 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 longue durée.

011.2 Place de FLUENZ TETRA dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière

Selon l'avis du HCSP⁴, le vaccin nasal contre la grippe saisonnière FLUENZ TETRA **peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans et pour lesquels la vaccination grippale est recommandée** en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

Il rappelle, sur la base de son avis du 21 octobre 2011 relatif au vaccin trivalent FLUENZ, l'intérêt à pouvoir disposer chez l'enfant d'un tel vaccin vivant atténué notamment en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune.

A noter que ce vaccin ne peut pas être utilisé pour vacciner certaines populations pourtant ciblées par les recommandations. En effet, comme mentionné dans son RCP, FLUENZ TETRA :

- est contre-indiqué chez les enfants et adolescents immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage⁷, s'agissant d'un vaccin vivant ;
- ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement ;
- ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et enfants de moins de 24 mois, pour des raisons de sécurité liées à l'augmentation des taux d'hospitalisation et d'épisodes de sifflement dans cette population.

012 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

012.1 Service Médical Rendu

▮ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

▮ Le rapport efficacité/effets indésirables de FLUENZ TETRA est important.

▮ Il existe de nombreuses alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'enfant et l'adolescent âgés de 24 mois à moins de 18 ans, représentées par les vaccins trivalents inactivés injectables.

⁷ L'utilisation de FLUENZ TETRA n'est pas contre-indiquée chez les patients présentant une infection par le VIH asymptomatique, ou recevant un traitement par corticostéroïdes topiques/inhalés ou par corticostéroïdes systémiques à faible dose, ou recevant un traitement de substitution à base de corticostéroïdes, comme dans les cas d'insuffisance surrénale.

► Intérêt de santé publique :

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients à risque (âge supérieur à 65 ans, adultes et enfants atteints de pathologies chroniques, femmes enceintes et sujets obèses et personnes séjournant en collectivités notamment). Le poids sur la santé publique de la grippe saisonnière, bien que variable chaque année en fonction des caractéristiques de l'épidémie, peut être qualifié de modéré.

Lors d'épidémies de grippe, les taux d'infection les plus élevés sont observés chez les enfants. Les complications de la grippe sont particulièrement redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment). Le risque d'hospitalisation et de décès est élevé dans la première année de vie toutefois la mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés. Pendant l'épidémie grippale 2013-2014, les moins de 5 ans ont représenté 31% des hospitalisations pour grippe, les 5-14 ans 5%, les 15-64 ans 38%, et les plus de 65 ans 25%⁸.

Dans la sous-population des enfants et adolescents de 24 mois à 17 ans révolus et éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par FLUENZ TETRA du fait d'une pathologie sous-jacente (à l'exclusion des patients avec un asthme sévère et immunodéprimés), le fardeau peut être considéré comme faible.

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. A ce titre, la vaccination, en association aux autres mesures de prévention tel que les mesures d'hygiène, constituent des outils de prévention efficaces. L'amélioration du taux de couverture vaccinal contre la grippe saisonnière s'inscrit dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 39 : atteinte d'un taux minimum de 75% de couverture vaccinale dans tous les groupes cibles).

En France, le taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière estimé à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie en 2011 chez les enfants de moins de 10 ans à risque de complications est de 17,3%⁹. Bien que les taux de couverture varient considérablement en fonction des facteurs de risque (entre 15 et 16% chez les enfants asthmatiques ou atteints d'un déficit immunitaire primitif ou infectés par le VIH et 61,3% chez les enfants atteints de mucoviscidose), ils révèlent l'insuffisance actuelle des taux de couverture vaccinale en France qui restent inférieurs à l'objectif fixé de 75 % dans tous les groupes ciblés par les recommandations. Ainsi, le besoin de santé publique demeure. La mise à disposition en ville d'un vaccin intranasal FLUENZ TETRA, pourrait, en cas de meilleure acceptabilité de sa voie d'administration, contribuer à l'amélioration de la couverture vaccinale et être susceptible d'apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique.

Sur la base d'une seule étude d'immunogénicité et en l'absence de données cliniques sur la réduction de l'incidence de la grippe ou de ses complications, l'impact supplémentaire en santé publique de FLUENZ TETRA et notamment de l'ajout d'un deuxième virus grippal de type B n'est pas démontré dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement le virus grippal dominant et où il apparaît moins impliqué que les virus A dans les formes graves, y compris chez les enfants de 2 à 17 ans. L'impact populationnel de la vaccination par FLUENZ TETRA, tel qu'estimé à partir du modèle de transmission dynamique déterministe ne peut être considéré au regard de la population analysée (e.g. tous les enfants de 2 à 17 ans sauf asthme sévère) non conforme aux recommandations vaccinales françaises.

L'impact de FLUENZ TETRA repose ainsi uniquement sur les données cliniques disponibles pour le vaccin vivant atténué intranasal FLUENZ, que FLUENZ TETRA vise à remplacer, et

⁸ E. Belchior. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2013-2014. Bull Epidemiol Hebd 2014;28:460-5.

⁹ P Tuppin, S Choukroun, S Samson, A Weill, P Ricordeau, H Allemand. Vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2010 et 2011 : diminution des taux de couverture et facteurs associés. Presse Med 2012 ; 41: 568-576.

qui, versus un vaccin inactivé injectable, contribue à une réduction absolue de l'ordre de 1 à 3 % de l'incidence des cas de grippe confirmés en fonction des classes d'âge considérées.

Si la meilleure acceptabilité de la voie d'administration nasale chez l'enfant est vraisemblable, son impact sur l'augmentation de la couverture vaccinale reste peu documenté à ce stade y compris en France où l'utilisation de FLUENZ a été confidentielle compte tenu de sa disponibilité restreinte aux collectivités ou dans les pays étrangers où FLUENZ a été largement utilisé. En effet, l'augmentation des taux de couverture vaccinale constatée a été notable dans les pays ayant mis en place un programme de vaccination généralisé en milieu scolaire (e.g. Grande-Bretagne), situation non transposable à la France. Par ailleurs, le vaccin FLUENZ TETRA nécessite une prescription médicale.

Ces données ne permettent donc pas de présumer d'un impact supplémentaire de ce vaccin en termes de morbi-mortalité ou de taux de couverture vaccinale par rapport aux autres vaccins grippaux inactivés injectables qui sont actuellement remboursés.

Par ailleurs, le profil de tolérance de FLUENZ TETRA apparaît comparable à celui de FLUENZ pour lequel des congestions nasales, infections respiratoires, fièvre, céphalées ont été rapportés plus fréquemment qu'avec le vaccin inactivé. L'expérience d'utilisation de ces vaccins, notamment aux Etats-Unis et au Canada, n'a pas conduit à la mise en évidence de nouveau signal de pharmacovigilance. De plus, le vaccin FLUENZ TETRA ne peut être utilisé chez des enfants particulièrement à risque de complication de la grippe tels que les enfants présentant un déficit immunitaire, un asthme sévère ou les enfants de moins de 2 ans en raison de son caractère vivant atténué ou du risque de syndromes obstructifs respiratoires.

Enfin, il est rappelé que, d'une façon générale, l'impact en termes de santé publique de la vaccination anti-grippale 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.

Ainsi, il ne peut être établi que FLUENZ TETRA contribuera à apporter une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

En conséquence, il n'est pas attendu d'impact supplémentaire du vaccin FLUENZ TETRA dans la stratégie de prévention de la grippe dans les populations d'enfants ciblées par les recommandations du HCSP.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par FLUENZ TETRA est important dans la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans, notamment en primo-vaccination, pour lesquels la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

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'enfant et l'adolescent âgés de 24 mois à moins de 18 ans », aux posologies de l'AMM et dans les populations pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée par le Haut Conseil de la Santé Publique en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe.

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

012.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la Commission considère que FLUENZ TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la stratégie de prévention de la grippe, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.

012.3 Population cible

La population cible de FLUENZ TETRA est représentée par les enfants âgés de 24 mois à moins de 18 ans ciblés par les recommandations vaccinales de prévention de la grippe.

Au cours de la saison 2007-2008, près de 955 000 enfants et adolescents de moins de 19 ans ont été ciblés par la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière mise en place par le régime général de l'assurance maladie¹⁰.

On peut ainsi estimer à environ 950 000 le nombre d'enfants ciblés par les recommandations vaccinales contre la grippe chaque année.

Parmi ces enfants, on ne peut quantifier ceux âgés de moins de 2 ans qui ne peuvent être vaccinés avec FLUENZ TETRA. De plus, parmi les enfants et adolescents ciblés par les recommandations, certains ne pourront recevoir ce vaccin nasal en raison d'une contre-indication :

- les sujets immunodéprimés ;
- les sujets ayant un asthme sévère.

Les recommandations de vaccination contre la grippe ayant été élargies à tous les sujets immunodéprimés en décembre 2010, les données recueillies sur la saison 2007-2008 n'incluaient pas cette population.

Concernant les enfants asthmatiques, ils représenteraient au moins 85 % des enfants ciblés par la vaccination grippale^{10,11}, dont environ 11 % seraient des asthmatiques sévères.

Au total, on peut estimer la population cible de FLUENZ TETRA à environ 850 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans chaque année.

013 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription.

► Demande de données

La Commission souhaite être destinataire, dans un délai de 2 ans, des données d'efficacité de FLUENZ TETRA :

- au cours des saisons grippales 2014-2015 et 2015-2016 dans les pays où le vaccin a été mis à disposition dès la saison 2014/2015 ;
- au cours de la prochaine saison grippale en France.

¹⁰ Tuppin, P., Samson, S., Weill, A., Ricordeau, P., Allemand, H. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007–2008 : apport des données de remboursement du régime général. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2009 ; 39 ; 780-788.

¹¹ Weil-Olivier C, Lina B. Vaccination coverage with seasonal and pandemic influenza vaccines in children in France, 2009-2010 season. *Vaccine* 2011;29:7075-7079.