

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE****Avis  
10 juillet 2019***Date d'examen par la Commission : 10 juillet 2019****vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface*****INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie****B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille attachée (CIP : 34009 301 177 1 2)**

Laboratoire MYLAN MEDICAL SAS

Code ATC	<b>J07BB02 (vaccins contre la grippe saisonnière)</b>
Motif de l'examen	<b>Extension d'indication</b>
Listes concernées	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)</b>
Indication concernée	<b>« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte et <u>chez l'enfant à partir de 3 ans.</u> L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. »</b>

***Avis favorable à la prise en charge dans l'indication concernée  
selon les recommandations officielles en vigueur.***

SMR	Important dans la prévention de la grippe chez les enfants âgés de 3 à 17 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
ASMR	En l'absence de données d'efficacité clinique, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les enfants âgés de 3 à 17 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins inactivés disponibles indiqués dans cette population.
ISP	INFLUVAC TETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles chez les enfants âgés de plus de 3 ans pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.
Place dans la stratégie thérapeutique	INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM chez les enfants à <u>partir de l'âge de 3 ans</u> pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).
Recommandations	La commission de la Transparence regrette l'absence de données disponibles à ce jour chez l'enfant âgé de moins de 3 ans avec INFLUVAC TETRA, contrairement aux autres vaccins quadrivalents inactivés injectables. Elle souligne les discordances entre les différents vaccins disponibles en termes de tranche d'âge concernées et le risque potentiel de mésusage associé à cette différence.

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 8 septembre 2017 Extension d'indication : 26 octobre 2018 L'AMM est associée à un PGR.
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classification ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BB Vaccins antigrippaux J07BB02 Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface

## 02 CONTEXTE

Examen de la demande d'inscription de la spécialité INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans une extension d'indication pédiatrique chez les enfants **âgés de 3 ans à 17 ans** pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

Initialement, INFLUVAC TETRA était indiqué dans la prévention de la grippe chez les adultes **à partir de 18 ans**. Dans cette indication, INFLUVAC TETRA a obtenu un SMR important et une ASMR V lors de son inscription (avis du 22 novembre 2017).

A noter que deux autres vaccins grippaux quadrivalents injectables sont autorisés en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants **à partir de l'âge de 6 mois**, les vaccins FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA.

## 03 INDICATION THERAPEUTIQUE

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

INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 ans.

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

## 04 POSOLOGIE

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

<sup>1</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Disponible en ligne : <http://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>

## 05 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES VACCINS

---

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

## 06 BESOIN MEDICAL<sup>2,3</sup>

---

La grippe est une maladie virale aiguë, fréquente et très contagieuse qui, dans la majorité des cas, n'a pas de caractère de gravité et est spontanément résolutive en une semaine environ. Chez certains sujets à risque et notamment les sujets âgés, les complications liées à la grippe peuvent cependant être graves et engager le pronostic vital. Chez l'enfant la symptomatologie de la grippe est d'autant moins typique que l'enfant est jeune. Les complications sont redoutées chez le nourrisson de moins de 1 an et chez les enfants ayant une comorbidité (asthme notamment). Les enfants sont les premiers atteints lors d'une épidémie ordinaire de grippe et représentent le principal réservoir du virus.

Dans les pays tempérés, la grippe se manifeste le plus souvent sous forme d'épidémies saisonnières. En France métropolitaine, 2,5 millions de personnes seraient concernées chaque année en moyenne, majoritairement des enfants et des adolescents, alors que la mortalité imputable à la grippe saisonnière concerne essentiellement les sujets âgés.

La vaccination reste le principal outil de prévention, l'objectif principal étant de réduire le nombre de décès et de complications graves chez les personnes à risque ciblées par les recommandations vaccinales. Pour la population pédiatrique, il est recommandé de vacciner les nourrissons et les enfants à risque en raison de maladies sous-jacentes, à partir de l'âge de 6 mois.

Initialement, trois vaccins grippaux quadrivalents injectables disposaient d'une autorisation de mise sur le marché pour la prévention de la grippe en France : FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 6 mois et INFLUVAC TETRA chez l'adulte (18 ans et plus).

A l'instar de la population adulte, le poids des virus grippaux de type B est en moyenne inférieur à celui des virus de type A mais il persiste un besoin médical à disposer de vaccins quadrivalents injectables pour la vaccination des enfants âgés de 3 ans à 17 ans chez lesquels la vaccination est recommandée compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B<sup>4</sup>.

---

<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 Commission de la Transparence du 22 novembre 2017. INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2818508/fr/influvac-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere)

<sup>4</sup> Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012.

Disponible en ligne : [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)

## 07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 07.1 Médicaments

Les comparateurs cliniquement pertinents d'INFLUVAC TETRA dans son extension d'indication chez les enfants âgés de 3 à 17 ans sont les vaccins contre la grippe inactivés injectables quadrivalents disposant d'une AMM pédiatrique en France. Ces vaccins sont présentés dans le tableau ci-dessous.

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication	SMR / ASMR	Pris en charge
<b>FLUARIXTETRA</b> (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>GlaxoSmithKline</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant <b><u>à partir de 6 mois.</u></b>	<u>Population adulte (20/05/2015) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés <u>Population pédiatrique (11/07/2018) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui
<b>VAXIGRIPTETRA</b> (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur Europe</i>	Prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant <b><u>à partir de 6 mois.</u></b>	<u>Population adulte (20/05/2015) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés <u>Population pédiatrique (11/07/2018) :</u> SMR : important ASMR : pas d'ASMR (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés	Oui

### 07.2 Comparateurs non médicamenteux

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

#### ► Conclusion

**Les comparateurs médicamenteux cités dans le tableau sont tous cliniquement pertinents.**

## 08 INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

INFLUVAC TETRA dispose d'une AMM identique à celle de la France dans plusieurs pays européens dont : Allemagne, Belgique, Espagne, Italie et Royaume-Uni. INFLUVAC TETRA est pris en charge chez l'adulte en Allemagne et en Belgique. A la date de rédaction de ce document, INFLUVAC TETRA est pris en charge dans l'extension d'indication pédiatrique faisant l'objet de cette évaluation (enfant âgé de 3 à 17 ans) uniquement en Italie.

## 09 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis	22 novembre 2017
Indication	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte (18 ans et plus).
SMR	Important
ASMR	Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe dans les populations recommandées.
Population cible	La Commission considère qu'environ 16 millions de personnes sont éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par INFLUVAC TETRA.

## 010 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Cette demande d'extension d'indication pédiatrique repose essentiellement sur les résultats de l'étude de phase III (INFQ3002) ayant comparé l'immunogénicité d'INFLUVAC TETRA à celle du vaccin trivalent (INFLUVAC) contenant soit la souche B/victoria (TIV<sub>(vic)</sub>) soit la souche B/Yamagata (TIV<sub>(yam)</sub>), chez des enfants âgés de 3 ans à 17 ans en bonne santé.

### 010.1 Immunogénicité

A noter que des recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014 (2,3). A ce jour, il n'existe pas de corrélats de protection établis et le titre en anticorps IHA de 1:40 longtemps considéré comme associé à une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50% sur la base d'études réalisées chez des adultes en bonne santé a été remis en cause par des données montrant des variations en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin)<sup>5,6</sup>.

#### ► Étude INFQ3002 chez l'enfant et l'adolescent de 3 ans à 18 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du vaccin tétravalent (INFLUVAC TETRA Quadrivalent Influenza Vaccine, QIV) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IHA) post-vaccination vis-à-vis des souches communes comparativement au vaccin grippal trivalent (Trivalent Influenza Vaccine, TIV), incluant soit une souche B de la lignée Victoria (TIV<sub>(vic)</sub>) soit une souche B de la lignée Yamagata TIV<sub>(yam)</sub>, chez des enfants et adolescents de 3 à 17 ans.

Etude INFQ3002	
Méthode	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (28 centres), randomisée, double aveugle, contrôlée versus produit actif, à 3 groupes, pour évaluer le vaccin grippal tétravalent QIV versus les vaccins grippaux trivalents TIV(vic) et TIV(Yam). Etude réalisée au cours de la saison grippale 2016/2017 (FPFV 2 septembre 2016 ; dernier patient 14 avril 2017).

<sup>5</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>6</sup> EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.

<b>Population étudiée</b>	Enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans, antérieurement vaccinés ou non.
<b>Critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujets âgés de 3 ans à 17 ans ;</li> <li>• Sujets ayant un état de santé stable ou avec une maladie sous-jacente dont les symptômes étaient stabilisés.</li> </ul>
<b>Principaux critères de non inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déficit immunitaire connu ou suspecté ;</li> <li>• Maladie fébrile ou infection aiguë ;</li> <li>• Vaccination par un vaccin grippal &lt; 6 mois ou infection par la grippe (résultats confirmés en laboratoire) dans les 6 mois précédents l'étude ;</li> <li>• Vaccination &lt; 30 jours ou vaccin prévu dans les 30 jours suivants ;</li> <li>• Administration chronique (&lt;14j) de traitements modifiant l'immunité &lt;3 mois ou prévus pendant l'étude ;</li> <li>• Administration d'immunoglobulines ou produits sanguins &lt; 3 mois.</li> </ul>
<b>Groupes de traitement</b>	<p>Les sujets ont été randomisés dans l'un des 3 groupes (1:1:1) pour recevoir une dose (ou deux doses à 28 jours d'intervalle pour les primo-vaccination) du vaccin suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• INFLUVAC TETRA (QIV), vaccin quadrivalent injectable contenant les souches recommandées pour la saison 2016/2017 (A/California/7/2009, A/Hong Kong 4801/2014, B/Brisbane/60/2008, B/Pukhet/3073/2013) ;</li> <li>• INFLUVAC (TIV<sub>(Yam)</sub>) vaccin trivalent injectable contenant la souche de la lignée B/Yamagata (A/California/7/2009, A/Hong Kong 4801/2014, B/Pukhet/3073/2013) ;</li> <li>• INFLUVAC (TIV<sub>(Vic)</sub>) vaccin trivalent injectable contenant la souche de la lignée B/Victoria (A/California/7/2009, A/Hong Kong 4801/2014, B/Brisbane/60/2008).</li> </ul> <p>La randomisation était stratifiée 2 :1 selon l'âge (enfants âgés de 3 à 8 ans et enfants et adolescents âgés de 8 à 17 ans).</p>
<b>Principaux critères de jugement</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principal : moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA) vis-à-vis des 4 souches, mesurées à J29 (sujets déjà vaccinés) ou J28 après la 2<sup>de</sup> vaccination (soit J57) pour les primo-vaccinés ;</li> <li>• Secondaires : immunogénicité selon les 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>• FA (Full Analysis) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et ont eu au moins une observation liée à la sécurité post vaccination ;</li> <li>• PP (Per Protocol) : sujets FA sans infection intercurrente et n'ont pas eu de déviation majeure au protocole.</li> </ul>
<b>Analyses statistiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Principale : non infériorité d'INFLUVAC TETRA<sub>(QIV)</sub> versus les vaccins trivalents comparateurs (TIV<sub>(Yam)</sub>) (TIV<sub>(Vic)</sub>) : évaluée sur la MGT post vaccination entre les groupes par analyse de variance ANOVA. La non infériorité de QIV sur TIV était validée si pour chacune des souches commune la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) était &lt; à la marge pré-spécifiée de 1,5 (habituellement utilisée dans ce type d'étude). L'analyse principale a porté sur la population PP. Les analyses prévues par le protocole dans les autres populations ont été réalisées sans ajustement du risque alpha.</li> <li>• Secondaire : <ul style="list-style-type: none"> <li>- supériorité d'INFLUVAC TETRA<sub>(QIV)</sub> par rapport aux TIV pour le titre en anticorps IHA de la souche B additionnelle (même modèle ANOVA que pour le critère principal). L'analyse principale a porté sur la population FA.</li> <li>- Taux de séroconversion.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1200, pour démontrer la non infériorité de QIV versus TIV avec une puissance statistique d'au moins 90 %.

## Résultats

Au total, 1200 enfants âgés de 3 à 17 ans ont été vaccinés (804 enfants de 3 à 17 ans ayant déjà été vaccinés précédemment et 396 enfant de 3 à 8 ans primo-vaccinés). Parmi eux, 1195 sujets ont terminé l'étude : 399 dans le groupe QIV, 403 dans le groupe TIV<sub>(Vic)</sub> et 393 dans le groupe TIV<sub>(Yam)</sub>.

**Tableau 1. Etude INFQ3002 : Effectifs et répartition**

		QIV	TIV <sub>(Vic)</sub>	TIV <sub>(Yam)</sub>	Total
Jeunes enfants (3-8 ans)	Primovaccination*	136	136	124	396
	Déjà vacciné	133	130	138	401
Enfants et adolescents (8-17 ans) antérieurement vaccinés		133	138	132	403
Total		402	404	394	1200

\* Deux injections du vaccin (0,5 mL) à 4 semaines d'intervalle

La réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps (critère de jugement principal) et de taux de séroconversion, analyse PP confirmée par l'analyse FA (Tableau 2).

Les MGT post-vaccination de la lignée B additionnelle du QIV (analyse secondaire) ont été significativement supérieures par rapport aux TIV (Tableau 3).

L'efficacité clinique (nombre de cas de grippe survenus dans les différents groupes de vaccination) n'a pas été analysée.

**Tableau 2. Etude INFQ3002 : Rapports  $MGT_{QIV}/MGT_{TIV}$  à J28 ou J57 post-vaccination chez les sujets âgés de 3 à 17 ans (analyse principale de non-infériorité - population PP)**

Souche	QIV		TIV*		QIV/TIV
	N	MGT	N	MGT	Ratio MGT ajusté (IC95%)
A (H1N1)	388	548,9	774	622,2	1,1 (0,98; 1,30)
A (H3N2)	388	1150	774	1194	1,0 (0,90; 1,19)
B - Victoria	388	302,6	393	364,0	1,2 (0,98; 1,46)
B - Yamagata	388	277,6	381	270,7	1,0 (0,81 ; 1,19)

MGT : moyennes géométriques des titres en anticorps anti hémagglutinine

N : nombre de sujets par groupe, population PP

IC : intervalle de confiance

\* Selon la souche évaluée, cette colonne fait référence soit aux sujets recevant TIV<sub>(Vic)</sub>, soit aux sujets recevant TIV<sub>(Yam)</sub>, soit à l'ensemble des sujets recevant TIV

**Tableau 3. Etude INFQ3002 : Rapports  $MGT_{QIV}/MGT_{TIV}$  à J28 ou J57 post-vaccination contre la souche additionnelle (analyse secondaire de supériorité, population FA)**

Souche	QIV		TIV*		QIV/TIV	p
	N	MGT	N	MGT	Ratio MGT ajusté (IC95%)	
B - Victoria	396	306,7	389	104,5	2,9 (2,36; 3,64)	< 0,0001
B - Yamagata	396	280,8	399	38,3	7,3 (5,83; 9,03)	< 0,0001

MGT : moyennes géométriques des titres en anticorps anti hémagglutinine

N : nombre de sujets par groupe, population FA

IC : intervalle de confiance

\* Selon la souche évaluée, cette colonne fait référence soit aux sujets recevant TIV<sub>(Vic)</sub>, soit aux sujets recevant TIV<sub>(Yam)</sub>, soit à l'ensemble des sujets recevant TIV

Les taux de séroconversion obtenus 28 jours (pour les sujets antérieurement vaccinés) ou 57 jours (pour les sujets non antérieurement vaccinés) après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 4).



**Tableau 4. Etude INFQ3002 : Taux de séroconversion selon les titres IAH (critère secondaire, population FA)**

Souche	QIV	
	N	n (%)
A (H1N1)	396	238 (60,1)
A (H3N2)	396	319 (80,6)
B - Victoria	396	303 (76,5)
B - Yamagata	396	314 (79,3)

n : nombre de sujets séroconvertis

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

## 010.2 Tolérance

### 10.2.1 Données cliniques

Chez les enfants âgés de 3 à 17 ans, le profil de tolérance d'INFLUVAC TETRA repose essentiellement sur les données issues de l'étude clinique INFQ3002.

Une réaction locale a été rapportée chez 63% des sujets vaccinés avec INFLUVAC TETRA et 58% des sujets vaccinés par un vaccin TIV. Une proportion similaire de réaction systémique a été observée dans les différents groupes (38%). La majorité de ces événements indésirables était de courte durée (1 à 2 jours). La réaction systémique la plus fréquemment rapportée a été la fatigue, (24% dans le groupe INFLUVAC TETRA et 22% dans les groupes TIV) et des céphalées (24% dans le groupe INFLUVAC TETRA et de 21% dans les groupes TIV).

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

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

### 10.2.2 Données complémentaires

#### **RCP**

Certains effets indésirables potentiels, communs aux vaccins grippaux saisonniers inactivés, sont signalés dans le RCP (rapportés avec INFLUVAC ou INFLUVAC TETRA) :

- Affections du système immunitaire : réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas ;
- Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, névrite, névralgie, convulsions, encéphalomyélite ;
- Affections vasculaires : vascularites avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas.

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

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

- Hypersensibilité,
- Convulsions non fébriles,

- Effets indésirables suivant l'immunisation, de nature auto-immune possible (syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite, maladie démyélinisante, vascularite, thrombocytopénie...),
- Echec de la vaccination.

### **Pharmacovigilance (PSUR)**

Des cas d'utilisation hors AMM chez l'enfant ont été rapportés dans le rapport périodique de sécurité (PSUR) couvrant la période du mars 2017 à mars 2018. En France, la base nationale de pharmacovigilance répertorie 13 cas d'utilisation pédiatrique d'INFLUVAC TETRA avant l'obtention de son AMM dans cette population dont 4 cas chez des enfants âgés de moins de 3 ans. Aucun effet indésirable n'a été signalé dans ces situations.

## **010.3 Résumé & discussion**

INFLUVAC TETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable disposant d'une AMM chez l'adulte depuis septembre 2017. Il s'agit d'un vaccin à antigènes de surface contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (INFLUVAC).

Son extension d'indication aux enfants à partir de l'âge de 3 ans repose sur les données d'immunogénicité et de tolérance issue de l'étude INFQ3002 de phase III de non-infériorité (analyse principale) réalisée chez 1200 enfants en bonne santé, âgés de 3 à 17 ans. Cette étude a évalué l'immunogénicité d'INFLUVAC TETRA versus la formulation trivalente INFLUVAC.

La réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps (IC95% rapports  $MGT_{QIV}/MGT_{TIV} < 1,5$  pour les quatre souches incluses dans le vaccin, critère de jugement principal), et de taux de séroconversion. Les taux de séroprotection ont également été supérieurs aux seuils protecteurs établis par l'EMA. La portée clinique de ces résultats est cependant difficile à apprécier en l'absence de corrélats de protection établis.

Comme les autres vaccins grippaux quadrivalents inactivés injectables disposant d'une AMM en France (FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA), aucune donnée n'est disponible chez les nourrissons et enfants âgés de 3 à 17 ans à risque particulier tels que les immunodéprimés. Cependant, contrairement à ces deux vaccins :

- aucune donnée d'immunogénicité ou d'efficacité n'est disponible avant l'âge de 3 ans,
- aucune donnée d'efficacité clinique n'est disponible chez les enfants âgés de 3 à 17 ans.

Le profil de tolérance d'INFLUVAC TETRA chez les enfants à partir de 3 ans est globalement comparable à celui d'INFLUVAC avec une fréquence similaire d'événements indésirables locaux et généraux. Les événements indésirables les plus fréquents ont été des réactions locales, une asthénie et des céphalées.

Compte tenu des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact favorable d'INFLUVAC TETRA sur la morbi-mortalité des enfants à risques de complications de la grippe. En conséquence, INFLUVAC TETRA, au même titre que les autres vaccins contre la grippe disponibles dans cette population contribue à répondre au besoin médical dans la prévention de cette infection et de ses complications.

Selon le calendrier vaccinal 2019, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes<sup>1</sup> :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse<sup>7</sup> ;
- les personnes, **y compris les enfants**, atteintes des pathologies suivantes :
  - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD (asthme et BPCO) ;
  - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
  - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
  - dysplasies broncho-pulmonaires ;
  - mucoviscidose ;
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
  - insuffisances cardiaques graves ;
  - valvulopathies graves ;
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
  - maladies des coronaires ;
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
  - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
  - néphropathies chroniques graves ;
  - syndromes néphrotiques ;
  - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
  - diabète de type 1 et de type 2 ;
  - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immuno-virologique ;
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose<sup>8</sup> ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (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 ;
- l'entourage<sup>9</sup> 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

<sup>7</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.

<sup>8</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>9</sup> La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), l'assistant maternel et tous les contacts réguliers du nourrisson.

congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

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

### **Place d'INFLUVAC TETRA dans la stratégie**

INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

## **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 immunogénicité/effets indésirables d'INFLUVAC TETRA est important.

► Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez le nourrisson et l'enfant à partir de 3 ans (FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA).

► INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM (à partir de l'âge de 3 ans) dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière.

► Intérêt de santé publique :

Comme chez l'adulte, 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'immunogénicité d'INFLUVAC TETRA, non-inférieure à celle induite par INFLUVAC,
- de sa tolérance satisfaisante et comparable de celle d'INFLUVAC,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

INFLUVAC TETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles chez les enfants âgés de plus de 3 ans pour prévenir la grippe.

Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans

les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLUVAC TETRA est important dans la prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM et pour les populations d'enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans chez lesquelles la vaccination est recommandée.**

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

## **012.2** Amélioration du Service Médical Rendu

**En l'absence de données d'efficacité clinique, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les enfants âgés de 3 à 17 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins inactivés disponibles indiqués dans cette population.**

## **012.3** Population cible

Dans son extension d'indication pédiatrique à partir de l'âge de 3 ans, la population cible d'INFLUVAC TETRA est représentée par les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ciblés par les recommandations vaccinales de prévention de la grippe.

Considérant que :

- les personnes de moins de 18 ans invitées à se faire vacciner sont majoritairement atteintes d'une affection de longue durée (ALD 1, 5, 6, 7, 8, 9, 13, 14, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 28 et 30) ;
- près de 120 000 personnes de moins de 18 ans seraient invitées à se faire vacciner chaque année en France<sup>10</sup> ;
- environ 14 000 nourrissons et enfants de moins de 3 ans seraient éligibles à la vaccination contre la grippe<sup>10</sup> ;

environ 106 000 enfants âgés de 3 à 17 ans seraient éligibles à la vaccination contre la grippe.

**Sur la base de ces éléments, la population cible des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par INFLUVAC TETRA serait au minimum de 106 000.**

---

<sup>10</sup> Avis de la commission de la Transparence du 11 juillet 2018. VAXIGRIPTETRA, suspension injectable en seringue préremplie. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2870210/fr/vaxigrip-tetra](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2870210/fr/vaxigrip-tetra)

**► Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription et d'utilisation.

**► Autres demandes**

La commission de la Transparence regrette l'absence de données disponibles à ce jour chez l'enfant âgé de moins de 3 ans avec INFLUVAC TETRA, contrairement aux autres vaccins quadrivalents inactivés injectables. Elle souligne les discordances entre les différents vaccins disponibles en termes de tranche d'âge concernées et le risque potentiel de mésusage associé à cette différence.