



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

**Utilisation du vaccin contre la grippe
saisonnière FLUCELVAX TETRA
chez les adultes et les enfants âgés
de plus de 9 ans**

Octobre 2019

Cette recommandation est téléchargeable sur :

www.has-sante.fr

Haute Autorité de Santé

Service Communication – Information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations et acronymes	4
Messages clés	5
Introduction	6
1. Données disponibles.....	7
1.1 Immunogénicité	7
1.2 Efficacité	14
1.3 Persistance des anticorps vaccinaux.....	15
1.4 Tolérance.....	15
2. Conclusion	17
3. Références	19
Annexe . Liste des tableaux.....	20

Abréviations et acronymes

AMM. Autorisation de Mise sur le Marché

CPMP.... Committee for Proprietary Medicinal Products

CTV..... Commission Technique des Vaccinations

EMA European Medicines Agency

HAS Haute Autorité de Santé

HCSP Haut Conseil de la santé publique

Messages clés

Dans le cadre de la procédure de mise sur le marché du vaccin contre la grippe FLUCELVAX TETRA, la Haute Autorité de Santé (HAS) émet des recommandations afin de déterminer la place de ce vaccin dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière.

FLUCELVAX TETRA contre la grippe saisonnière, quadrivalent, inactivé, injectable a obtenu l'AMM en prévention de la grippe à partir de l'âge de 9 ans le 12 décembre 2018. Il s'agit d'un vaccin à antigène de surface, contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria). FLUCELVAX est produit sur cultures de cellules *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK).

La HAS a pris en considération les principales données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin qui sont détaillées dans le présent document.

La HAS considère que le vaccin FLUCELVAX TETRA peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 9 ans, et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès.

Ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides.

La HAS souligne que l'AMM de FLUCELVAX TETRA fait suite à une procédure européenne et que ce vaccin nécessite de ce fait une prescription médicale (contrairement aux autres vaccins antigrippaux disponibles).

Introduction

Le vaccin FLUCELVAX TETRA (laboratoire ARROW génériques) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) le 12 décembre 2018 dans l'indication « *Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans* ».

Il s'agit d'un vaccin contre la grippe saisonnière, quadrivalent, inactivé, injectable à antigène de surface, contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria). FLUCELVAX est produit sur cultures de cellules *Madin Darby Canine Kidney* (MDCK).

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

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

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

Un vaccin trivalent injectable produit sur culture cellulaire MDCK avait également obtenu une AMM européenne en 2007 : le vaccin OPTAFLU. En 2013, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) avait recommandé que ce vaccin puisse être utilisé, dans le cadre de son AMM, chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en vigueur. En dépit de cette recommandation, sa mise à disposition en France n'a jamais été effective.

En France, la stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe grâce à la vaccination (1) :

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

1. Données disponibles

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

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

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

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

1.1 Immunogénicité

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

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

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

Etude V130_01	
Type d'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (40 centres aux Etats-Unis), randomisée, en double aveugle.
Schéma d'étude	Etude de non infériorité par rapport aux vaccins trivalents produit sur cultures cellulaires (TIVc) chez des sujets adultes (\geq 18 ans). Les sujets étaient inclus de façon stratifiée selon un ratio 1:1 en fonction de leur âge : \geq 18 ans à < 65 ans et \geq 65 ans. Puis dans chaque cohorte d'âge, les sujets étaient randomisés selon un ratio 2:1 :1 pour recevoir une dose de

	<p>0,5 mL de QIVc ou TIVc1 ou TIVc2 en intramusculaire (à J1).</p> <p>La durée de suivi était de 6 mois (J181).</p>												
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion : homme ou femme âgés de 18 ans ou plus.</p> <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie chronique ou aiguë pouvant interférer avec la participation à l'étude selon l'investigateur ; - antécédent de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - immunodéficience acquise ou congénitale et traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédant l'inclusion. 												
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc évaluée par le ratio de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 3 semaines après la vaccination (J 22) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales ; - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc, évaluée par les différences entre les taux de séroconversion vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. <p>La non-infériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères principaux étaient atteints.</p> <p>Principaux objectifs secondaires : atteinte des critères d'évaluation de la réponse en anticorps IH établis par l'EMA selon l'âge (18 ans à < 60 ans et ≥ 61 ans) pour les 4 souches vaccinales, à savoir :</p> <table border="1" data-bbox="446 1205 1439 1435"> <thead> <tr> <th></th> <th>Adultes (18 - 60 ans)</th> <th>Sujets âgés (≥ 61 ans)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Taux de séroprotection*</td> <td>> 70%</td> <td>> 60%</td> </tr> <tr> <td>Taux de séroconversion**</td> <td>> 40%</td> <td>> 30%</td> </tr> <tr> <td>Facteur de séroconversion***</td> <td>> 2,5</td> <td>> 2,0</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est ≥ 1:40</p> <p>** 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.</p> <p>*** Rapport des MGT en anticorps entre la pré- et la post-vaccination</p>		Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)	Taux de séroprotection*	> 70%	> 60%	Taux de séroconversion**	> 40%	> 30%	Facteur de séroconversion***	> 2,5	> 2,0
	Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)											
Taux de séroprotection*	> 70%	> 60%											
Taux de séroconversion**	> 40%	> 30%											
Facteur de séroconversion***	> 2,5	> 2,0											
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Population ITT (en intention de traiter) : ensemble de sujets inclus ; - Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels les données d'immunogénicité à J1 et J22 ou J50 (pour les sujets non précédemment vaccinés) étaient disponibles. - Population PP (per protocol) : sujets de la population FAS ayant reçu le vaccin selon leur groupe de randomisation, sans déviation majeure au protocole. <p>Les critères principaux étaient évalués dans la population PP. Les critères secondaires étaient analysés dans la population FAS.</p>												

Analyses statistiques	Les titres d'anticorps ont été transformés logarithmiquement et modélisés en utilisant l'analyse des covariances (ANCOVA) avec comme facteurs qualitatifs le groupe de vaccin, le centre et l'âge. Les MGT ajustés, les ratios des MGTs et les IC95% des différences entre les groupes sur les critères de jugement ont été calculés selon la méthode de Miettinen et Nurminen-Mee.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1152 dans le groupe QIVc et 576 sujets dans les groupes TIVc1 et TIVc2, pour démontrer la non infériorité de QIV versus TIV avec l'hypothèse d'une différence nulle entre les groupes de vaccins, un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 90%.

► Résultats

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

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

		Flucelvax Tetra N = 1 250	TIV1c/TIV2c ^a N = 635/N = 639	Ratio des groupes vaccinés (IC 95%)	Différence entre les groupes vaccinés (IC 95%)
A/H1N1	MGT (IC 95%)	302,8 (281,8 - 325,5)	298,9 (270,3 - 330,5)	1,0 (0,9 - 1,1)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC 95%)	49,2% (46,4 - 52,0)	48,7% (44,7 - 52,6)	-	-0,5% (-5,3 - 4,2)
A/H3N2	MGT (IC 95%)	372,3 (349,2 - 396,9)	378,4 (345,1 - 414,8)	1,0 (0,9 - 1,1)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC 95%)	38,3% (35,6 - 41,1)	35,6% (31,9 - 39,5)	-	-2,7% (-7,2 - 1,9)
B1	MGT (IC 95%)	133,2 (125,3 - 141,7)	115,6 (106,4 - 125,6)	0,9 (0,8 - 1,0)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC 95%)	36,6% (33,9 - 39,3)	34,8% (31,1 - 38,7)	-	-1,8% (-6,2 - 2,8)
B2	MGT (IC 95%)	177,2 (167,6 - 187,5)	164,0 (151,4 - 177,7)	0,9 (0,9 - 1,0)	-
	Taux de séroconversion ^b (IC 95%)	39,8% (37,0 - 42,5)	35,4% (31,7 - 39,2)	-	-4,4% (-8,9 - 0,2)

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

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

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

Gras = critère de non-infériorité atteint.

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par FLUCELVAX TETRA a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion (Tableau 1). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

Données d'immunogénicité descriptives

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

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

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

Par ailleurs, FLUCELVAX TETRA a induit une réponse immunitaire supérieure à celle induite par les vaccins trivalents pour la souche B additionnelle non incluse dans le vaccin trivalent (Tableau 3).

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

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

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

Des analyses en sous-groupes, chez des sujets âgés de 18 ans à < 65 ans et chez des sujets ≥ 65 ans, ont confirmé que les critères d'immunogénicité de non-infériorité, définissant les réponses en anticorps mesurées par IH (MGT et différences entre les taux de séroconversion dans les groupes de sujets vaccinés), ont été atteints 3 semaines après la vaccination pour les 4 souches du virus grippal, dans les deux tranches d'âge.

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

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

Etude V130_03	
Type d'étude	Etude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (90 centres aux Etats-Unis), randomisée, en double aveugle.
Schéma d'étude	<p>Etude de non infériorité par rapport aux vaccins trivalents produit sur cultures cellulaires (TIVc) chez des enfants de 4 ans et plus à moins de 18 ans.</p> <p>Les sujets étaient inclus de façon stratifiée selon leur âge : ≥ 4 ans à < 9 ans et ≥ 9 ans à <18 ans. Puis dans chaque cohorte d'âge, la randomisation était stratifiée en fonction de leur statut vaccinal contre la grippe (vaccination antérieure ou non) pour recevoir une ou deux doses de 0,5 mL de QIVc ou TIVc1 ou TIVc2 en intramusculaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> - les enfants âgés de 4 ans à moins de 9 ans non précédemment vaccinés recevaient 2 injections à environ 4 semaines d'intervalle ; - les enfants âgés de 4 ans à moins de 9 ans précédemment vaccinés et les enfants âgés de 9 ans à moins de 18 ans recevaient une seule dose de vaccin. <p>La durée de suivi était de 6 mois (J181).</p>
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion : sujet de sexe masculin ou féminin âgé de 4 ans à moins de 18 ans.</p> <p>Principaux critères de non inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie chronique ou aiguë pouvant interférer avec la participation à l'étude selon l'investigateur ; - antécédent de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - immunodéficience acquise ou congénitale et traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédant l'inclusion.
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc évaluée par le ratio de la

	<p>moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 3 semaines après la vaccination (J 22 ou J50) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales ;</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-infériorité de QIVc par rapport à TIVc, évaluée par les différences entre les taux de séroconversion vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. <p>La non-infériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères principaux étaient atteints.</p> <p>Principaux objectifs secondaires : atteinte des critères d'évaluation de la réponse en anticorps IH établis par l'agence européenne du médicament (EMA) pour les 4 souches vaccinales.</p>
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Population ITT (en intention de traiter) : ensemble de sujets inclus ; - Population exposée : ensemble des sujets inclus et vaccinés ; - Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels les données d'immunogénicité à J1 et J22 ou J50 (pour les sujets non précédemment vaccinés) étaient disponibles. - Population PP (per protocol) : sujets de la population FAS ayant reçu le vaccin selon leur groupe de randomisation, sans déviation majeure au protocole. <p>Les critères principaux étaient évalués dans la population PP. Les critères secondaires étaient analysés dans la population FAS.</p>
Analyses statistiques	<p>Les titres d'anticorps ont été transformés logarithmiquement et modélisés en utilisant l'analyse des covariances (ANCOVA) avec comme facteurs qualitatifs le groupe de vaccin, le centre et l'âge. Les MGT ajustés, les ratios des MGTs et les IC95% des différences entre les groupes sur les critères de jugement ont été calculés selon la méthode de Miettinen et Nurminen-Mee.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1000 dans le groupe QIVc et 500 sujets dans les groupes TIVc1 et TIVc2, pour démontrer la non infériorité de QIV versus TIV avec l'hypothèse d'une différence nulle entre les groupes de vaccins, un risque alpha unilatéral de 0,025 et une puissance de 86%.</p>

► Résultats

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

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

Tableau 4. Etude V130_03 : Non infériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'enfant ≥ 4 ans et < 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (co-critères principaux - population PP)

		QIVc	TIV1c/TIV2c ^b	Vaccine Group Ratio	Vaccine Group Difference
A/H1N1		N = 1014	N = 510		
	GMT (95% CI)	1090 (1027-1157)	1125 (1034-1224)	1.03 (0.93- 1.14)	-
	Séroconversion Rate (95% CI)	72% (69-75)	75% (70-78)	-	2% (-2.5- 6.9)
A/H3N2		N = 1013	N = 510		
	GMT (95% CI)	738 (703-774)	776 (725-831)	1.05 (0.97- 1.14)	-
	Séroconversion Rate (95% CI)	47% (44-50)	51% (46-55)	-	4% (-1.4- 9.2)
B1		N = 1013	N = 510		
	GMT (95% CI)	155 (146-165)	154 (141-168)	0.99 (0.89- 1.1)	-
	Séroconversion Rate (95% CI)	66% (63-69)	66% (62-70)	-	0% (-5.5- 4.5)
B2		N = 1009	N = 501		
	GMT (95% CI)	185 (171-200)	185 (166-207)	1 (0.87- 1.14)	-
	Séroconversion Rate (95% CI)	73% (70-76)	71% (67-75)	-	-2% (-6.5- 3.2)

Abréviations : GMT = moyenne géométrique du titre ; CI = intervalle de confiance

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

Gras = critère de non infériorité atteint

Données d'immunogénicité descriptives

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

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

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

Des analyses en sous-groupe en fonction de l'âge et du statut vaccinal à l'inclusion (vaccination antérieure ou non) ont également été réalisées. Les taux de séroconversion et de séroprotection observés dans les différents sous-groupes 3 semaines après vaccination par QIVc et TIVc (à J22 ou J50) ont été similaires dans les différents sous-groupes pour l'ensemble des souches vaccinales.

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

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

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

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

1.2 Efficacité

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

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

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

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

1.3 Persistance des anticorps vaccinaux

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

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

1.4 Tolérance

1.4.1 Données cliniques

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

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

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

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

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

1.4.2 Données complémentaires

► RCP :

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

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

► Plan de gestion des risques (PGR) :

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

- Névrite ;
- Convulsion ;
- Encéphalite ;
- Vascularite ;
- Syndrome de Guillain Barré ;
- Démyélinisation ;

- Paralysie de Bell ;
- Thrombocytopénie immunitaire.

2. Conclusion

Les données d'immunogénicité disponibles avec le vaccin FLUCELVAC TETRA laissent présager que son efficacité sera équivalente à celle du vaccin trivalent inactivé produit sur cultures cellulaires OPTAFLU vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle. Son profil de tolérance semble également comparable à celui du vaccin trivalent produit sur cultures cellulaires. L'absence de données dans les populations particulières telles que les sujets immunodéprimés, les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les enfants atteints d'une maladie les exposant à un risque de complication de la grippe est cependant regrettable.

Ainsi, la HAS estime que le vaccin FLUCELVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 9 ans et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès grâce à la vaccination des populations particulières suivantes (1) :

- Des personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Des personnes à risque de grippe sévère ou compliquée :
 - ▶ Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - diabète de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepte les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose (2) ;

- ▶ Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- ▶ Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- ▶ Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse (3) ;
- ▶ L'entourage (milieu familial, assistant maternel et tous les contacts réguliers) des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées ;
- En milieu professionnel : professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Par ailleurs, la HAS insiste sur l'intérêt de disposer d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière. S'agissant d'un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire (et non sur œufs embryonnés de poule) le vaccin FLUCELVAX TETRA peut en outre :

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

La HAS souligne que l'AMM de FLUCELVAX TETRA fait suite à une procédure européenne et que ce vaccin nécessite de ce fait une prescription médicale (contrairement aux autres vaccins anti-grippaux disponibles).

3. Références

1. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> consulté le 27/09/2019.
2. Avis du HCSP du 22 février 2013 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes atteintes d'une hépatopathie chronique avec ou sans cirrhose. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=319> consulté le 25/09/2017.
3. Avis du HCSP du 16 février 2012 relatif à l'actualisation de la vaccination contre la grippe saisonnière dans certaines populations (femmes enceintes et personnes obèses). Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=260> consulté le 25/09/2017.

Annexe 1. Liste des tableaux

Tableau 1. Etude V130_01 : Non infériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'adulte ≥ 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (co-critères principaux - population PP).....	9
Tableau 2. Etude V130_01 : Réponse anti-IH de FLUCELVAX TETRA 3 semaines après la vaccination selon les critères de l'EMA (critère secondaire - population FAS)	10
Tableau 3. Etude V130_01 : Supériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'adulte ≥ 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (critère secondaire - population FAS).....	10
Tableau 4. Etude V130_03 : Non infériorité de FLUCELVAX TETRA par rapport au TIVc chez l'enfant ≥ 4 ans et < 18 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, 3 semaines après la vaccination (co-critères principaux - population PP).....	13
Tableau 5. Etude V130_03 : Réponse anti-IH de FLUCELVAX TETRA 3 semaines après la vaccination (à J22 ou J50) selon les critères de l'EMA (critère secondaire - population FAS)	13

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr