



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### AVIS

### 1<sup>ER</sup> DECEMBRE 2021

#### *Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface* **INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie**

#### Nouvelle indication

##### ► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe chez l'enfant à partir de 6 mois.

##### ► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

##### ► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

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

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

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

Selon la recommandation vaccinale adoptée par le collège de la HAS le 21 octobre 2021 relative au vaccin INFLUVAC TETRA : « La HAS estime que le vaccin INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM pour les populations de nourrissons et d'enfants âgés de 6 à 35 mois 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 ».

#### **Place du médicament**

**La Commission considère que INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), peut être utilisé selon son AMM chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour lesquels la vaccination grippale est recommandée, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière (cf. calendrier vaccinal en vigueur).**

|  |  |
|--|--|
| <b>Motif de l'examen</b>                     | Extension d'indication   |
| <b>Indication concernée</b>                  | Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.<br>INFLUVAC TETRA est indiqué <b>chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois</b> .  |
| <b>SMR</b>                                   | <b>IMPORTANT</b> dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (cf. calendrier vaccinal en vigueur).  |
| <b>ASMR</b>                                  | <p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'immunogénicité induite par INFLUVAC TETRA vaccin antigrippal chez les enfants âgés de plus de 6 mois,</li> <li>- Une efficacité protectrice contre la grippe de 54 % [IC 95 % : 0,37 à 0,66] (souche de grippe saisonnière en circulation) et de 68 % [IC 95 % : 0,45 à 0,81] (souches grippales antigéniquement concordantes) dans la population étudiée de nourrissons et de jeunes enfants et un bon profil de tolérance,</li> </ul> <p>Mais :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-en l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de INFLUVAC TETRA par rapport à VAXIGRIPTETRA (vaccin antigrippal quadrivalent),</li> </ul> <p>la Commission de la Transparence considère que INFLUVAC TETRA vaccin antigrippal n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (<b>ASMR V</b>), par rapport à VAXIGRIPTETRA indiqué dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination est recommandée.</p> |
| <b>ISP</b>                                   | <p>INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), est <b>susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique</b> au même titre que VAXIGRIPTETRA chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour prévenir la grippe.</p> <p>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.</p>  |
| <b>Place dans la stratégie thérapeutique</b> | INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), peut être utilisé selon son AMM chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour lesquels la vaccination grippale est recommandée, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière (cf. calendrier vaccinal en vigueur).   |
| <b>Population cible</b>                      | La population cible des nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans, éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par INFLUVAC TETRA serait au minimum de 14 000.   |
| <b>Recommandations</b>                       | La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de 65 ans et plus). Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.   |

## 01 CONTEXTE

---

Il s'agit d'une demande d'extension d'indication pédiatrique de la spécialité INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigène de surface inactivé), 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 dans l'indication obtenue le 3 mai 2021 « prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées, **chez l'enfant à partir de 6 mois** ».

Il s'agit d'un vaccin grippal à antigènes de surface **quadrivalent inactivé injectable**. Il est composé d'hémagglutinine (HA) (15 µg de chacune des quatre souches de virus grippal : deux souches de type A, H1N1 et H3N2 et deux souches de type B, appartenant aux lignées Yamagata et Victoria) et de neuraminidase, soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (INFLUVAC<sup>1</sup>).

Pour rappel, la Commission de la Transparence a rendu plusieurs avis relatifs à INFLUVAC TETRA et a considéré lors de ses avis précédents :

- dans la prévention de la grippe **chez l'adulte de plus de 18 ans**<sup>2</sup> : un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) ;
- dans la prévention de la grippe étendue **aux enfants à partir de 3 ans**<sup>3</sup> : un SMR important et une ASMR V.

La présente évaluation concerne donc l'extension de la prise en charge de ce vaccin aux enfants de 6 mois à 3 ans.

En France, deux autres vaccins quadrivalents sont commercialisés pour l'immunisation active de la grippe saisonnière :

- VAXIGRIPTETRA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté à **dose standard (15 µg d'HA/souche)**, indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois ;
- EFLUELDA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, à **haute dose (60 µg d'HA/souche)** indiqué chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

La stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe. La vaccination est ainsi recommandée pour les populations suivantes (calendrier vaccinal 2021<sup>4</sup>) :

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

---

<sup>1</sup> Le vaccin INFLUVAC n'est plus commercialisé en France depuis le 8 janvier 2020.

<sup>2</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 22 novembre 2017 concernant la spécialité INFLUVAC TETRA. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16544\\_INFLUVAC\\_TETRA\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT16544.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16544_INFLUVAC_TETRA_PIC_INS_Avis2_CT16544.pdf)

<sup>3</sup> Avis de la Commission de la Transparence du 10 juillet 2019 concernant la spécialité INFLUVAC TETRA. Disponible en ligne : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17681\\_INFLUVAC\\_TETRA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT17681.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17681_INFLUVAC_TETRA_PIC_EI_Avis2_CT17681.pdf)

<sup>4</sup> Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Disponible en ligne : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> [Consulté le 03/11/2021].

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

## 02 INDICATIONS

---

« 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 6 mois**.

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

## 03 POSOLOGIE

---

« Posologie

*Adultes* : 0,5 ml.

*Population pédiatrique* :

Enfants de 6 mois à 17 ans : une dose de 0,5 ml.

Enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant avec un vaccin grippal saisonnier : une seconde dose de 0,5 ml devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Nourrissons de moins de 6 mois : la sécurité et l'efficacité d'INFLUVAC TETRA n'ont pas été établies.

Mode d'administration

La vaccination doit être pratiquée par voie intramusculaire ou sous-cutanée profonde.

L'injection intramusculaire se fait de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse (ou le muscle deltoïde si la masse musculaire est suffisante) chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, ou dans le muscle deltoïde chez les enfants à partir de 36 mois et chez les adultes.

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament : pour les instructions de préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

## 04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), dans le cadre de cette extension pédiatrique aux enfants de 6 mois à 3 ans sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés en prévention de la grippe dans cette tranche d'âge.

### 04.1 Médicaments

| NOM (DCI)<br><i>Laboratoire</i>  | CPT*<br>identique<br>Oui / Non | Indication   | Date de l'avis  | SMR                           | ASMR<br>(Libellé)                                   | Prise<br>en<br>charge<br>Oui /<br>Non /<br>en<br>cours |
|--|--------------------------------|--|---|-------------------------------|---|--|
| VAXIGRIPTETRA<br>(vaccin grippal inactivé<br>à virion fragmenté)<br><i>Sanofi Pasteur Europe</i> | Oui                            | Prévention de la<br>grippe chez<br>l'adulte et chez<br>l'enfant <u>à partir<br/>de 6 mois.</u> | Inscription (adultes et<br>enfants à partir de 3<br>ans) : 27/09/2017 | Important<br>(avec un<br>ISP) | ASMR V par rapport aux vaccins trivalents inactivés | Oui  |
|  |                                |  | Extension (à partir de<br>6 mois) : 11/07/2018                        | Important<br>(avec un<br>ISP) | ASMR V par rapport aux vaccins trivalents inactivés |  |

\*classe pharmaco-thérapeutique

### 04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

#### ► Conclusion

**Seul VAXIGRIPTETRA, vaccin antigrippal quadrivalent a l'AMM chez les enfants âgés entre 6 mois et 3 ans et est donc le seul comparateur cliniquement pertinent d'INFLUVAC TETRA dans cette tranche d'âge.**

## 05 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

|                                       |   |
|---------------------------------------|---|
| Date de l'avis                        | 22/11/2017 (inscription)  |
| Indication                            | Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.<br>INFLUVAC TETRA est indiqué <b>chez l'adulte (18 ans et plus)</b> .<br>L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles.  |
| SMR                                   | <b>Important</b> dans la prévention de la grippe chez les adultes à partir de 18 ans, uniquement dans les populations pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.  |
| Place dans la stratégie thérapeutique | INFLUVAC TETRA, vaccin quadrivalent inactivé injectable, peut être utilisé chez les adultes à partir de l'âge de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée.  |
| ASMR                                  | Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées.                                |
| Autres recommandations                | La Commission regrette qu'INFLUVAC TETRA n'ait pas fait l'objet d'un développement chez l'enfant, contrairement aux autres vaccins inactivés injectables.<br>Elle souligne la nécessité de disposer de vaccins grippaux ayant une AMM chez les nourrissons et les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour les saisons grippales à venir. |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Date de l'avis                        | 10 juillet 2019 (extension d'indication)   |
| Indication                            | Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées.<br>INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant <b>à partir de 3 ans</b> .<br>L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles.   |
| SMR                                   | <b>Important</b> 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).   |
| Place dans la stratégie thérapeutique | INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM chez les enfants à partir de l'âge de 3 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 ( <b>ASMR V</b> ), 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.   |
| Autres 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. |

## 06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS précitée, relative au vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé) INFLUVAC TETRA<sup>5</sup>.

Il s'agit d'une étude de phase III (INFQ3003) multicentrique, randomisée, contrôlée, en groupes parallèles et en simple aveugle (investigateurs). Elle a évalué l'efficacité vaccinale absolue de deux doses d'INFLUVAC TETRA à environ 28 jours d'intervalle par rapport à celle de deux doses de vaccins non antigrippaux à environ 28 jours d'intervalle sur la prévention d'une infection grippale symptomatique due à n'importe quelle souche de grippe saisonnière circulante (3 saisons grippales de 2017 à 2019 en Europe et en Asie) chez 2007 sujets âgés de 6 à 35 mois.

### 06.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance chez des sujets âgés de 6 mois et plus est résumée ci-après.

#### ► Immunogénicité de INFLUVAC TETRA

L'étude évaluant l'immunogénicité de INFLUVAC TETRA chez les enfants âgés de plus de 6 mois a démontré que le calendrier de primovaccination induisait une réponse sérologique suffisante, vérifiée par l'augmentation des anticorps contre l'hémagglutinine et la neuraminidase, et par la présence d'anticorps neutralisant le virus de la grippe pour les quatre souches considérées.

Les informations concernant la revaccination et la réponse immunitaire à une autre dose un an après la primovaccination ont été jugées acceptables.

#### ► Efficacité

Le nombre des cas de grippe confirmés biologiquement par RT-PCR (due à une souche de grippe saisonnière en circulation) survenant entre 28 jours après la deuxième dose et la fin de la période de surveillance par la primovaccination a été de 59 cas parmi 991 dans le groupe INFLUVAC TETRA contre 117 parmi 981 dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 54 % (IC 95 % : 0,37 à 0,66).

Le nombre des cas de grippe confirmés biologiquement par RT-PCR (due à des souches grippales antigéniquement concordantes) survenant entre 28 jours après la deuxième dose et la fin de la période de surveillance par la primovaccination a été de 19 cas parmi 991 dans le groupe INFLUVAC TETRA contre 56 parmi 981 dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 68 % (IC 95 % : 0,45 à 0,81).

**Ces deux estimations de l'efficacité, estimées soit vis-à-vis de n'importe quelle souche de grippe ayant circulé pendant la période d'étude, soit vis-à-vis des souches antigéniquement concordantes avec celles contenues dans le vaccin, montrent une bonne efficacité du vaccin dans la population étudiée de nourrissons et de jeunes enfants.**

#### ► 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. »

<sup>5</sup> HAS. Recommandation vaccinale. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA chez les enfants âgés de 6 à 35 mois. 21 septembre 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/utilisation\\_du\\_vaccin\\_contre\\_la\\_grippe\\_saisonniere\\_influvac\\_tetra\\_chez\\_les\\_enfants\\_de\\_6\\_a\\_35\\_mois\\_recommandation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/utilisation_du_vaccin_contre_la_grippe_saisonniere_influvac_tetra_chez_les_enfants_de_6_a_35_mois_recommandation.pdf)



## ► Tolérance

Le profil de tolérance chez les nourrissons et les jeunes enfants semble comparable à celui des autres vaccins quadrivalents injectables contre la grippe déjà recommandés dans cette population. Cependant, l'utilisation de plusieurs vaccins dans le groupe contrôle rend difficile la comparaison des taux d'événements indésirables, étant donné que certains des vaccins de contrôle non grippaux sont plus réactogènes que d'autres.

Les données présentées dans l'étude clinique INFQ3003, ainsi que les données de pharmacovigilance fournies après la commercialisation, ont démontré un profil de tolérance acceptable.

## ► Discussion

**Sur la base des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact favorable de INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), sur la morbi-mortalité des nourrissons et des enfants à risque de complications de la grippe.**

**En conséquence, INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), au même titre que l'autre vaccin contre la grippe disponible dans cette population, contribue à répondre au besoin médical dans la prévention de cette infection et de ses complications.**

## 06.2 Programme d'études

Sans objet.

## 07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE<sup>6</sup>

---

Selon le calendrier vaccinal 2021<sup>4</sup> la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée 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) ;

---

<sup>6</sup> HAS. Recommandation vaccinale. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA chez les enfants âgés de 6 à 35 mois. 21 septembre 2021. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/utilisation\\_du\\_vaccin\\_contre\\_la\\_grippe\\_saisonniere\\_influvac\\_tetra\\_chez\\_les\\_enfants\\_de\\_6\\_a\\_35\\_mois\\_recommandation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/utilisation_du_vaccin_contre_la_grippe_saisonniere_influvac_tetra_chez_les_enfants_de_6_a_35_mois_recommandation.pdf)

- 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 ;
  - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
  - 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,
    - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
- 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 des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

En milieu professionnel :

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

**Place de INFLUVAC TETRA, vaccin anti-grippal (antigènes de surface, inactivé), dans la stratégie thérapeutique :**

**INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM chez les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour lesquels la vaccination grippale est recommandée, consistant à éviter les formes graves et les décès liés à la grippe saisonnière (cf. calendrier vaccinal en vigueur).**

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

## **08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION**

---

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

### **08.1 Service Médical Rendu**

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

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

► Le rapport efficacité (immunogénicité) /effets indésirables de INFLUVAC TETRA est important.

► Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez le nourrisson et l'enfant à partir de 6 mois à savoir des vaccins quadrivalents à dose standard (VAXIGRIPTETRA).

► 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.

### **Intérêt de santé publique**

Comme chez l'adulte et l'enfant âgés de plus de 3 ans, compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018),
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications,
- de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75 % minimum dans les populations ciblées par la vaccination,
- du besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales dans la mesure où un seul vaccin dispose d'une AMM dans la tranche d'âge cible (6 mois - 3 ans),
- de l'immunogénicité et de la tolérance de INFLUVAC TETRA comparables aux autres vaccins quadrivalents inactivés,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que l'autre vaccin disponible chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 6 mois pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

**Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), est important dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 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 la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans, uniquement dans les populations recommandées par la HAS en 2021 et aux posologies de l'AMM.**

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

## **08.2 Amélioration du Service Médical Rendu**

Prenant en compte :

- L'immunogénicité induite par INFLUVAC TETRA vaccin antigrippal chez les enfants âgés de plus de 6 mois,
- Une efficacité protectrice contre la grippe de 54 % [IC 95 % : 0,37 à 0,66] (souche de grippe saisonnière en circulation) et de 68 % [IC 95 % : 0,45 à 0,81] (souches grippales antigéniquement concordantes) dans la population étudiée de nourrissons et de jeunes enfants et un bon profil de tolérance,

mais :

-l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de INFLUVAC TETRA par rapport à VAXIGRIPTETRA (vaccin antigrippal quadrivalent),

la Commission considère que INFLUVAC TETRA vaccin antigrippal n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**), par rapport à VAXIGRIPTETRA indiqué dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination est recommandée.

### 08.3 Population cible

Dans son extension d'indication pédiatrique avant l'âge de 3 ans, la population cible de INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), est représentée par les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 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), environ 14 000 nourrissons et enfants de moins de 3 ans seraient éligibles à la vaccination contre la grippe.

**Sur la base de ces éléments, la population cible des nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière par INFLUVAC TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé), est estimée à un minimum de 14 000 patients.**

## 09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### ► Autres demandes

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de 65 ans et plus).

Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

|  |   |
|--|---|
| Calendrier d'évaluation  | Date de validation administrative* : 23/07/2021<br>Date d'examen et d'adoption : 01/12/2021   |
| Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)   | Non   |
| Expertise externe  | Non   |
| Présentations concernées   | <u>INFLUVAC TETRA, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface</u><br>B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml avec aiguille (CIP : 34009 301 177 1 2) |
| Demandeur  | MYLAN MEDICAL SAS   |
| Listes concernées  | Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br>Collectivités (CSP L.5123-2)   |
| AMM  | Date initiale (procédure décentralisée) : 08/09/2017<br>Date des rectificatifs et teneur : 03/05/2021 ( <b>extension d'indication chez l'enfant de 6 à 35 mois</b> )                                      |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Médicament non soumis à prescription médicale   |
| Code ATC   | J07BB02 Vaccin grippal inactivé, à virions fragmentés ou à antigènes de surface   |

\* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire