



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnnière VAXIGRIP TETRA

Date de validation par le collège : Octobre 2017

Document n'ayant pas encore fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

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. Composition du vaccin	7
2. Données épidémiologiques	8
3. Données disponibles	9
3.1 Immunogénicité	9
3.2 Tolérance	17
4. Conclusion	19
Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la Santé.....	21
Annexe 2. Méthode de travail	23
Annexe 3. Liste des tableaux.....	24
Références	25

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 VAXIGRIP 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.

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

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

La HAS considère que le vaccin VAXIGRIP TETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 3 ans) et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès.

Introduction

Le vaccin VAXIGRIP TETRA (laboratoire Sanofi Pasteur Europe) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 11 août 2016 pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin.

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

En France, un autre vaccin grippal quadrivalent injectable est autorisé depuis 2013 pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans, le vaccin FLUARIXTETRA (laboratoire GSK). Cependant, seuls les vaccins trivalents injectables ont été mis à disposition pour les campagnes de vaccination des dernières saisons grippales. Ces vaccins contenaient :

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

La HAS a pris en compte les données épidémiologiques des dernières saisons grippales analysées dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de septembre 2016 relatif à l'utilisation des vaccins quadrivalents inactivés contre la grippe saisonnière (1) ainsi que les données d'immunogénicité et de tolérance disponibles pour ce vaccin afin de se prononcer sur son utilisation éventuelle dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière.

Pour rappel, cette stratégie consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe grâce à la vaccination (2) :

- Des personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Des populations suivantes :
 - les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes ;
 - les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
 - les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/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 ;
- 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. Composition du vaccin

VAXIGRIP TETRA est un vaccin à virion fragmenté contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (VAXIGRIP) disponible en France depuis 1998 et indiquée à partir de l'âge de 6 mois.

2. Données épidémiologiques

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

Depuis 1985 deux lignées de virus grippal B (B/Victoria et B/Yamagata) circulent alternativement ou concomitamment pendant les saisons épidémiques. De ce fait, la composition vaccinale incluant une seule souche de virus grippal de type B peut ne pas être en adéquation avec la souche circulante. Ces deux lignées sont différentes sur le plan génétique et antigénique et continuent à évoluer pour leur propre compte, ce qui rend de plus en plus aléatoire la possibilité d'une immunité croisée. Ces constatations ont amené l'OMS à reconnaître l'intérêt de disposer de vaccins quadrivalents incluant deux souches B dans une note de synthèse sur les vaccins grippaux publiée en novembre 2012 (3) et à recommander l'inclusion d'une souche B de chaque lignée dans la composition des vaccins quadrivalents depuis la saison 2013-2014 (4). A ce jour, aucune recommandation d'utilisation préférentielle des vaccins quadrivalents par rapport aux vaccins trivalents n'a cependant été émise par l'OMS.

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

- les virus B ont été moins souvent détectés que les virus A parmi les consultants pour syndromes grippaux en médecine ambulatoire ;
- les virus B ont dominé uniquement lors de 3 saisons et n'ont pas circulé lors de 5 saisons ;
- la corrélation entre l'augmentation du nombre de virus B et celle du nombre de consultations pour syndrome grippal semble faible alors qu'elle paraît plus élevée pour le virus A ;
- une inadéquation de lignée entre la souche de virus B circulante et la souche vaccinale a été observée pour 3 des 8 saisons où le virus B circulait et notamment pour la saison 2015-2016 (1, 5).

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

3. Données disponibles

Le développement clinique du vaccin quadrivalent injectable VAXIGRIPTETRA repose essentiellement sur la comparaison, en termes de réponse immunitaire, à deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant une souche B/Yamagata, l'autre une souche B/Victoria (Tableau 1).

Deux études de phase III ont comparé VAXIGRIPTETRA (QIV) à deux vaccins grippaux trivalents VAXIGRIP, l'un contenant la souche B/Victoria (TIV1) l'autre une souche B/Yamagata (TIV2), chez l'adulte (GQM11) et chez l'enfant âgé de 3 à 8 ans (GQM02).

Une étude de phase III non comparative a été réalisée chez l'enfant et l'adolescent âgé de 9 à 17 ans (GQM09).

Tableau 1. Principales études d'immunogénicité réalisées avec le vaccin VAXIGRIP TETRA

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

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

3.1 Immunogénicité

Pour l'ensemble des études cliniques menées avec VAXIGRIPTETRA, l'immunogénicité a été évaluée au travers de la mesure des anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA).

L'interprétation des résultats a été réalisée conformément aux critères établis par l'agence européenne des médicaments (EMA) pour l'obtention d'une AMM pour un vaccin grippal inactivé (Tableau 2) (6). En l'absence de critères spécifiques définis chez l'enfant, les critères de l'EMA pour l'adulte de 18-60 ans ont été appliqués pour l'évaluation de VAXIGRIPTETRA dans les populations pédiatriques.

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

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

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

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

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

A noter que de nouvelles recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014. Selon ces recommandations (7), la mesure des taux de séroprotection ne devrait plus faire partie des données obligatoires à soumettre pour l'évaluation de l'immunogénicité d'un vaccin grippal. En effet, pour les vaccins grippaux à virus inactivé, il a longtemps été accepté qu'un titre en anticorps IHA de 1:40 conférerait une efficacité protectrice contre la maladie d'environ 50%, et ce d'après des études menées chez des adultes en bonne santé. Toutefois ceci est remis en cause par des données plus récentes qui montrent que ces corrélats pourraient varier en fonction de différents facteurs (âge, caractéristiques individuelles, type de vaccin). L'EMA estime donc que davantage d'études sont nécessaires pour mieux définir et valider des corrélats de protection.

3.1.1 Etude GQM11 réalisée chez les adultes âgés de plus de 18 ans

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

Etude GQM11	
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en aveugle partiel ¹ , contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2014-2015, dans 15 centres (Allemagne, Belgique, France, Pologne).
Principal critère d'inclusion	Sujets âgés de 18 ans ou plus.
Principaux critères de non inclusion	- Administration d'un vaccin grippal dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - Déficit immunitaire connu ou suspecté ; - Maladie chronique pouvant interférée avec les résultats de l'étude ; - Grossesse ou allaitement.
Groupes de traitement	Les sujets étaient randomisés dans l'un des 5 groupes (2:2:2:1:1) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant : - VAXIGRIP TETRA (QIV, 3 groupes correspondant à 3 lots de vaccins) ; - VAXIGRIP (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria ; - VAXIGRIP (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata.

¹ L'étude était en double aveugle sauf pour le groupe TIV2, en ouvert, pour permettre aux sujets de ce groupe de recevoir à partir de J21 un vaccin contre la grippe contenant les souches recommandées par l'OMS.

	Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur âge : 18-60 ans et > 60 ans.
Critères de jugement	- Principal : moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des 4 souches de virus, mesurée à J21 de la vaccination ; - Secondaires : critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.
Populations d'analyse	- FAS (Full Analysis Set) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et chez lesquels un échantillon sanguin a été collecté post-vaccination. - PP (Per Protocol) : sujets de la population FAS, sans critères de déviation au protocole connus - OIAS (Other Immunogenicity Analysis Set) : sujets de la population FAS pour lesquels des données d'IHA sont disponibles.
Analyses statistiques	- Non-infériorité par rapport aux TIV pour les souches communes (objectif principal) : l'hypothèse de non-infériorité de VAXIGRIPTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (MGTQIV/MGTTIV) était > 0,667 (1/1,5). L'analyse principale a porté sur la population PP. - Supériorité par rapport aux TIV pour la souche B additionnelle (objectif secondaire) : l'hypothèse de supériorité de VAXIGRIPTETRA pour la souche B non commune était validée si la limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT (MGTQIV/MGTTIV) était > 1,0. L'analyse principale a porté sur la population FAS.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT égale à 1/1,5, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 278 dans le groupe VAXIGRIPTETRA et 139 dans chaque groupe comparateur pour obtenir une puissance d'au moins 90%.

► Résultats

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

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

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

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

Tableau 3. Etude GQM11 : Non-infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, stratifiés par groupe d'âge, 21 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)

Souche	Groupe d'âge (effectifs QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC95%]	MGT [IC95%]	Rapport des MGT [IC95%]
A/California/07/2009 (H1N1)	18-60 ans (n=828/278)	612 [567 ; 661]	685 [587 ; 800]	0,894 [0,762 ; 1,05]
	> 60 ans (n=830/275)	219 [198 ; 241]	268 [228 ; 214]	0,817 [0,675 ; 0,990]
	Total	-	-	0,855 [0,754 ; 0,968]
A/Texas/50/2012 (H3N2)	18-60 ans (n=827/278)	501 [461 ; 544]	629 [543 ; 728]	0,797 [0,675 ; 0,940]
	> 60 ans (n=829/275)	359 [329 ; 391]	410 [352 ; 476]	0,876 [0,737 ; 1,04]
	Total	-	-	0,835 [0,741 ; 0,941]
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	18-60 ans (n=827/140)	708 [660 ; 760]	735 [615 ; 879]	0,963 [0,800 ; 1,16]
	> 60 ans (n=829/138)	287 [265 ; 312]	301 [244 ; 372]	0,954 [0,768 ; 1,19]
	Total	-	-	0,959 [0,831 ; 1,11]
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	18-60 ans (n=827/138)	1 713 [1 604 ; 1 829]	1 735 [1 490 ; 2 019]	0,987 [0,832 ; 1,17]
	> 60 ans (n=829/137)	656 [612 ; 703]	697 [593 ; 820]	0,940 [0,784 ; 1,13]
	Total	-	-	0,964 [0,850 ; 1,09]

Par ailleurs, VAXIGRIP 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 4).

Tableau 4. Etude GQM11 : Supériorité - Rapports MGTQIV/MGTTIV stratifiés par groupe d'âge, 21 jours post-vaccination (analyse principale – population FAS)

Souche	Groupe d'âge (effectifs QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC95%]	MGT [IC95%]	Rapport des MGT [IC95%]
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	18-60 ans (n=832/138)	708 [661 ; 760]	204 [170 ; 243]	3,48 [2,89 ; 4,19]
	> 60 ans (n=831/137)	287 [265 ; 311]	121 [101 ; 147]	2,36 [1,91 ; 2,93]
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	18-60 ans (n=832/140)	1 715 [1 607 ; 1 830]	689 [556 ; 854]	2,49 [2,08 ; 2,98]
	> 60 ans (n=831/138)	655 [611 ; 701]	351 [294 ; 420]	1,86 [1,55 ; 2,24]

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

Données d'immunogénicité descriptives :

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

Tableau 5. Etude QM11 : Réponse anti-HA de VAXIGRIP TETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population OIAS)

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	Groupe d'âge	
		18-60 ans	60 ans et plus
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	534 (64,1)	379 (45,6)
	A/H3N2	551 (66,2)	395 (47,5)
	B/Victoria	590 (70,9)	376 (45,2)
	B/Yamagata	530 (63,7)	355 (42,7)
Facteur de séroconversion [IC95%]	A/H1N1	9,77 [8,69 ; 11,00]	4,94 [4,46 ; 5,47]
	A/H3N2	10,3 [9,15 ; 11,50]	5,60 [5,02 ; 6,24]
	B/Victoria	11,6 [10,4 ; 12,9]	4,61 [4,18 ; 5,09]
	B/Yamagata	7,35 [6,66 ; 8,12]	4,11 [3,73 ; 4,52]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	818 (98,2)	754 (90,6)
	A/H3N2	815 (98,0)	799 (96,1)
	B/Victoria	830 (99,8)	802 (96,5)
	B/Yamagata	832 (100,0)	831 (100,0)

Résultats en sous-groupes :

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

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

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

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

Etude GQM02	
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus deux vaccins trivalents injectables, l'un contenant la souche B recommandée pour la saison grippale en cours, l'autre contenant une souche non recommandée. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale 2013-2014, dans 22 centres (Finlande, Mexique, Pologne, Taiwan).
Principal critère d'inclusion	Enfants âgés de 3 à 8 ans.
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - Administration effective ou prévue d'un vaccin dans les 4 semaines précédant ou suivant l'administration du vaccin étudié ; - Administration d'un médicament modifiant l'immunité ou de tout produit sanguin dans les 3 mois précédant l'inclusion ; - Déficit immunitaire connu ou suspecté.
Groupes de traitement	<p>Les sujets étaient randomisés dans l'un des 5 groupes (5:1:1) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - VAXIGRIPTETRA (QIV) ; - VAXIGRIP (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria, recommandée pour la saison grippale ; - VAXIGRIP (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata. <p>Les sujets non précédemment vaccinés contre la grippe saisonnière recevaient une seconde dose à 28 jours après la première. Les sujets étaient stratifiés en 2 groupes selon leur historique de vaccination : préalablement vaccinés ou non.</p>
Critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> - Principal : moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des 4 souches de virus, mesurée à J21 de la vaccination ; Secondaires : critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - FAS (Full Analysis Set) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et chez lesquels un échantillon sanguin a été collecté post-vaccination. - PP (Per Protocol) : sujets de la population FAS, sans critères de déviation au protocole connus.
Analyses statistiques	<ul style="list-style-type: none"> - Non-infériorité par rapport aux TIV pour les souches communes (objectif principal) : l'hypothèse de non-infériorité de VAXIGRIPTETRA versus le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%) du rapport des MGT entre les groupes (MGTQIV/MGTTIV) était $> 0,667$ (1/1,5). L'analyse principale a porté sur la population PP. - Supériorité par rapport aux TIV pour la souche B additionnelle (objectif secondaire) : l'hypothèse de supériorité de VAXIGRIPTETRA pour la souche B non commune était validée si la limite inférieure de l'IC95% du rapport des MGT (MGTQIV/MGTTIV) était $> 1,0$. L'analyse principale a porté sur la population FAS.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant la borne de non-infériorité du rapport des MGT égale à 1/1,5, le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 1225 dont 875 dans le groupe VAXIGRIPTETRA pour obtenir une puissance d'au moins 90%.

► Résultats

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

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

Tableau 6. Etude QM02 : Non infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 28 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)

Souche	Effectifs (QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC95%]	MGT [IC95%]	Ratio des MGT [IC95%]
A/California/07/2009 (H1N1)	Total (n=819/327)	979 [902 ; 1 064]	1 127 [989 ; 1 285]	0,869 [0,744 ; 1,01]
A/Texas/50/2012 (H3N2)	Total (n=819/327)	1 559 [1 440 ; 1 688]	1 715 [1 518 ; 1 937]	0,909 [0,785 ; 1,05]
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	Total (n=819/168)	1 044 [948 ; 1 151]	1 140 [933 ; 1 394]	0,916 [0,726 ; 1,16]
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	Total (n=819/159)	1 188 [1 090 ; 1 295]	1 150 [948 ; 1 396]	1,03 [0,834 ; 1,28]

Par ailleurs, VAXIGRIP 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 7).

Tableau 7. Etude QM02 : Supériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 28 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)

Souche	Effectifs (QIV/TIV)	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT [IC95%]	MGT [IC95%]	Rapport des MGT [IC95%]
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	n=863/169	1 050 [956 ; 1 154]	170 [125 ; 232]	6,17 [4,80 ; 7,94]
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	n=863/175	1 170 [1 076 ; 1 273]	217 [171 ; 276]	5,38 [4,34 ; 6,68]

Données d'immunogénicité descriptives :

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

Tableau 8. Etude GQM11 : Etude GQM02 : MGT en anticorps IHA et taux de séroconversion et séroprotection mesurés 28 jours après la vaccination (analyse principale – population OIAS)

Paramètres d'immunogénicité évalués	Naïfs		Non-naïfs	
	QIV	TIV*	QIV	TIV*
MGT J0 [IC95%]				
A/H1N1	118 [97,7 ; 143]	122 [89,8 ; 165]	177 [150 ; 208]	188 [145 ; 244]
A/H3N2	174 [142 ; 213]	211 [155 ; 288]	263 [218 ; 316]	252 [188 ; 338]
B/Victoria	47,9 [40,1 ; 57,2]	44,1 [28,7 ; 67,6]	83,7 [70,4 ; 99,5]	93,4 [67,6 ; 129]
B/Yamagata	29,1 [24,8 ; 34,1]	29,0 [19,5 ; 43,4]	82,0 [68,5 ; 98,0]	57,9 [39,8 ; 84,2]
MGT J28 ou J56 [IC95%]				
A/H1N1	1 118 [1 008 ; 1 239]	1 249 [1 049 ; 1 487]	817 [721 ; 927]	1 028 [856 ; 1 236]
A/H3N2	1 818 [1 650 ; 2 004]	2 181 [1 881 ; 2 529]	1 309 [1 157 ; 1 480]	1 351 [1 126 ; 1 621]
B/Victoria	1 165 [1 032 ; 1 315]	1 256 [973 ; 1 623]	925 [798 ; 1 072]	984 [727 ; 1 331]
B/Yamagata	1 214 [1 094 ; 1 436]	1 242 [982 ; 1 570]	1 124 [979 ; 1 291]	1 175 [863 ; 1 601]
MGTR J28 ou J56 [IC95%]				
A/H1N1	9,46 [8,25 ; 10,8]	10,3 [8,20 ; 12,8]	4,62 [4,12 ; 5,19]	5,46 [4,44 ; 6,72]
A/H3N2	10,4 [8,92 ; 12,2]	10,3 [7,98 ; 13,3]	4,98 [4,36 ; 5,70]	5,36 [4,30 ; 6,68]
B/Victoria	24,3 [21,2 ; 27,9]	28,5 [20,9 ; 39,0]	11,0 [9,69 ; 12,6]	10,5 [8,38 ; 13,3]
B/Yamagata	41,8 [36,3 ; 48,0]	42,7 [30,0 ; 60,9]	13,7 [11,19 ; 15,8]	20,3 [14,7 ; 28,0]
Taux de séroconversion, n (%)				
A/H1N1	352 (74,1)	137 (74,5)	215 (55,4)	89 (55,6)
A/H3N2	348 (73,3)	140 (76,1)	211 (54,4)	93 (58,1)
B/Victoria	430 (90,5)	87 (93,5)	302 (77,8)	72 (86,7)
B/Yamagata	445 (93,7)	83 (91,2)	318 (82,2)	68 (88,3)
Taux de séroprotection, n (%)				
A/H1N1	473 (99,6)	183 (99,5)	379 (97,7)	157 (98,1)
A/H3N2	475 (100,0)	184 (100,0)	386 (99,5)	160 (100,0)
B/Victoria	473 (99,6)	93 (100,0)	379 (97,7)	82 (98,8)
B/Yamagata	475 (100,0)	91 (100,0)	382 (98,7)	75 (97,4)

Résultats en sous-groupes :

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

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

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

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

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

3.2 Tolérance

3.2.1 Données des études cliniques

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

Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été la douleur au site d'injection (dans 53 à 57% des cas chez les enfants âgés de 3 à 17 ans et les adultes et 26% des cas chez les personnes âgées).

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

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

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

Au total, un EI grave considéré comme lié à la vaccination a été rapporté après vaccination par VAXIGRIPTETRA (un cas de thrombocytopénie). Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté. La tolérance de VAXIGRIPTETRA n'a pas été évaluée dans les populations à risque telles que les sujets asthmatiques ou immunodéprimés.

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

3.2.2 Données complémentaires

► RCP :

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

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

► Plan de gestion des risques (PGR) :

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

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

4. Conclusion

Au total, les données d'évaluation du vaccin VAXIGRIP TETRA en termes d'immunogénicité laissent présager que celui-ci aura une efficacité équivalente aux vaccins trivalents inactivés vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle. Le profil de tolérance évalué au cours des études cliniques semble comparable à celui des vaccins trivalents inactivés.

Toutefois, l'impact en santé publique de l'ajout d'une seconde souche de virus influenza B n'est pas démontré dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement la lignée dominante. De plus, lorsque cela est le cas, cette circulation n'est pas associée à une augmentation des recours aux soins, les virus B apparaissant notamment moins impliqués que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour trois saisons des 13 dernières saisons grippales, alors que sur la même période, une inadéquation liée à une souche variante de celle contenue dans le vaccin (et non à un changement de lignée dominante) a été observée pour deux saisons. Enfin, les données disponibles ne permettent pas de mettre en évidence des tranches d'âge ou des catégories des personnes pour lesquelles l'impact de l'adjonction d'une souche de virus B pourrait être plus important.

Ainsi, la HAS estime que le vaccin VAXIGRIP TETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 3 ans) et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès grâce à la vaccination des populations particulières suivantes (2) :

- 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 (8) ;
- 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 (9) ;
- L'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée.
- En milieu professionnel : professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la Santé



DIRECTION
Courrier reçu le,

- 6 OCT. 2017

Enrpt n° 314

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
Sous-direction de la Santé des populations
et de la prévention des maladies chroniques
Bureau SP1 : Santé des populations et politique vaccinale
Personne chargée du dossier
Dr Sylvie Floreani
Mail : sylvie.floreani@sante.gouv.fr
Pégase : D-17-021997

à Paris, le 25 SEP. 2017

Le Directeur général de la santé
à
Monsieur le Directeur de la Haute
Autorité de Santé (HAS)
5 Av. du Stade de France
93210 SAINT-DENIS

Objet : saisine relative à l'utilisation du vaccin Vaxigrip Tétra®

Les vaccins grippaux injectables commercialisés actuellement en France sont des vaccins trivalents inactivés qui contiennent 2 souches de virus de type A et une souche de virus de type B. Ces vaccins trivalents sont pris en charge par l'assurance maladie pour les personnes ciblées par les recommandations vaccinales.

Les vaccins quadrivalents comportent une souche additionnelle de virus de type B, soit 2 souches de virus A et 2 souches de virus B. Ils ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie.

A ce jour, deux vaccins tétravalents contre la grippe saisonnière disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

- le vaccin injectable Fluarix Tetra® de GSK dispose d'une AMM en France depuis juin 2013.
- le vaccin injectable Vaxigrip Tétra® de Sanofi dispose d'une AMM depuis août 2016.

Or, la difficulté d'établir quel sera le virus B prioritaire contenu dans les vaccins trivalents conduit à un risque de « mismatch » (lignée circulante différente de la lignée vaccinale).

En effet, depuis 1985, deux lignées de virus grippaux de type B circulent : les lignées B / Victoria et B / Yamagata. Des différences antigéniques significatives se sont progressivement accumulées sur les hémagglutinines des virus appartenant à ces deux lignées, conduisant l'OMS à demander depuis l'hiver 2012-2013, l'inclusion, dans les vaccins tétravalents, de deux souches de virus B correspondant à chacune des deux lignées avec une souche B prioritaire et une seconde complémentaire.

Si le vaccin Fluarix Tetra® a fait l'objet d'un avis du Haut conseil de la santé publique (Avis du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra®), le vaccin Vaxigrip Tétra® n'a fait l'objet d'aucune recommandation.

Je sollicite par conséquent votre avis relatif à la place du vaccin Vaxigrip Tétr^a dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière.

Je souhaite obtenir cet avis d'ici le 31 décembre 2017.

La Directrice Générale Adjointe
de la Santé



Anne-Claire AMPROU

Annexe 2. Méthode de travail

Ce travail a été coordonné par Mmes Delphine CHAVADE et Laura ZANETTI, sous la direction du Dr Anne d'ANDON, de Mme Mathilde GRANDE, du Dr Olivier SCEMAMA et de Mme Catherine RUMEAU-PICHON.

La méthode de travail a été déterminée par le bureau de la Commission technique des vaccinations (CTV). Elle a reposé sur la prise en compte des données épidémiologiques disponibles ainsi que sur l'analyse des données d'efficacité et de tolérance du vaccin VAXIGRIP TETRA soumises par le laboratoire Sanofi Pasteur Europe.

Le présent document, a fait l'objet d'un examen par la CTV le 26 septembre 2017 et d'une validation par le Collège de la HAS le 11 octobre 2017.

Lors de l'examen par la CTV, le rapporteur a été le Pr Daniel FLORET, vice-président de la CTV. Lors de l'examen par le Collège de la HAS, le rapporteur a été le Pr Elisabeth BOUVET, présidente de la CTV.

Annexe 3. Liste des tableaux

Tableau 1. Principales études d'immunogénicité réalisées avec le vaccin VAXIGRIP TETRA.....	9
Tableau 2. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.....	10
Tableau 3. Etude GQM11 : Non-infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, stratifiés par groupe d'âge, 21 jours post-vaccination (analyse principale – population PP).....	12
Tableau 4. Etude GQM11 : Supériorité - Rapports MGTQIV/MGTTIV stratifiés par groupe d'âge, 21 jours post-vaccination (analyse principale – population FAS).....	12
Tableau 5. Etude GQM11 : Réponse anti-HA de VAXIGRIP TETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population OIAS).....	13
Tableau 6. Etude GQM02 : Non infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 28 jours post-vaccination (analyse principale – population PP).....	15
Tableau 7. Etude GQM02 : Supériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 28 jours post-vaccination (analyse principale – population PP).....	15
Tableau 8. Etude GQM11 : Etude GQM02 : MGT en anticorps IHA et taux de séroconversion et séroprotection mesurés 28 jours après la vaccination (analyse principale – population OIAS).....	16

Références

1. 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> consulté le 25/09/2017.
2. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Disponible sur : http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf consulté le 25/09/2017.
3. Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012. Disponible sur : https://www.mesvaccins.net/textes/20121123_influenza_grippe_position_paper_oms_wer8747.pdf consulté le 25/09/2017.
4. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-14 northern hemisphere influenza season. 21 February 2013. Disponible sur : http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2013_14_north/en/ consulté le 25/09/2017.
5. Avis du HCSP du 23 mai 2014 relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUARIXTETRA. Disponible en ligne : <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=429> consulté le 25/09/2017.
6. 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 (EMA). 12 mars 1997.
7. EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.
8. 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.
9. 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.

~



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