

## AVIS

### relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra®

23 mai 2014

Le vaccin FluarixTetra® (GSK) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en France le 19 juin 2013 sur la base d'une procédure décentralisée avec l'indication « immunisation active des adultes et des enfants à partir de l'âge de 3 ans pour prévenir la grippe causée par deux sous-types de virus grippal A et deux sous-types de virus grippal B contenus dans le vaccin ».

Depuis 1985, deux lignées de virus de la grippe B différentes sur le plan phylogénétique et antigénique circulent concomitamment ou alternativement pendant les saisons épidémiques (lignée B/Yamagata et lignée B/Victoria) et continuent à évoluer pour leur propre compte sur le plan génétique. Une seule d'entre elles était jusque-là choisie pour entrer dans la composition des vaccins trivalents. Or, de 2001-2002 à 2010-2011, la souche B qui a circulé de façon prédominante était parfois différente de celle qui avait été pressentie et incorporée dans la composition vaccinale. En outre, au cours du temps, la distance génétique entre ces deux lignées augmente, ce qui rend de plus en plus aléatoire la possibilité d'une immunité croisée. Ces constatations ont amené les instances internationales (OMS) à demander l'inclusion de deux souches de virus B correspondant à chacune des lignées [1].

Le Haut Conseil de la santé publique s'est autosaisi, afin d'analyser les données concernant ce vaccin et de préciser sa place dans le cadre de la stratégie vaccinale existante vis-à-vis de la prévention de la grippe saisonnière [2].

#### Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

##### ➤ Les données françaises

###### ▪ Données épidémiologiques - Poids de la grippe B en France

La surveillance épidémiologique de la grippe en France est réalisée :

- *en médecine ambulatoire*, par les réseaux sentinelles de médecins qui comptabilisent le nombre hebdomadaire de consultations pour syndromes grippaux (réseau Sentinelles, réseau unifié de grippe Grog-Sentinelles) ou pour infections respiratoires aiguës (Réseau des Grog). S'y ajoute la surveillance des cas groupés d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de personnes âgées ;
- *à l'hôpital*, par le réseau sentinelle de services d'urgence Oscour, et depuis 2009 par le signalement des cas graves de grippe admis en réanimation ;
- *la surveillance des décès* toutes causes se fait à partir des données de l'Insee et la surveillance des décès par grippe à partir des données du CépiDC ;

Cette surveillance épidémiologique est couplée à la surveillance virologique coordonnée par le Centre national de référence (CNR) à partir des prélèvements des médecins de ville (essentiellement du Réseau des Grog) et des prélèvements hospitaliers du réseau Renal (Réseau national des laboratoires hospitaliers).

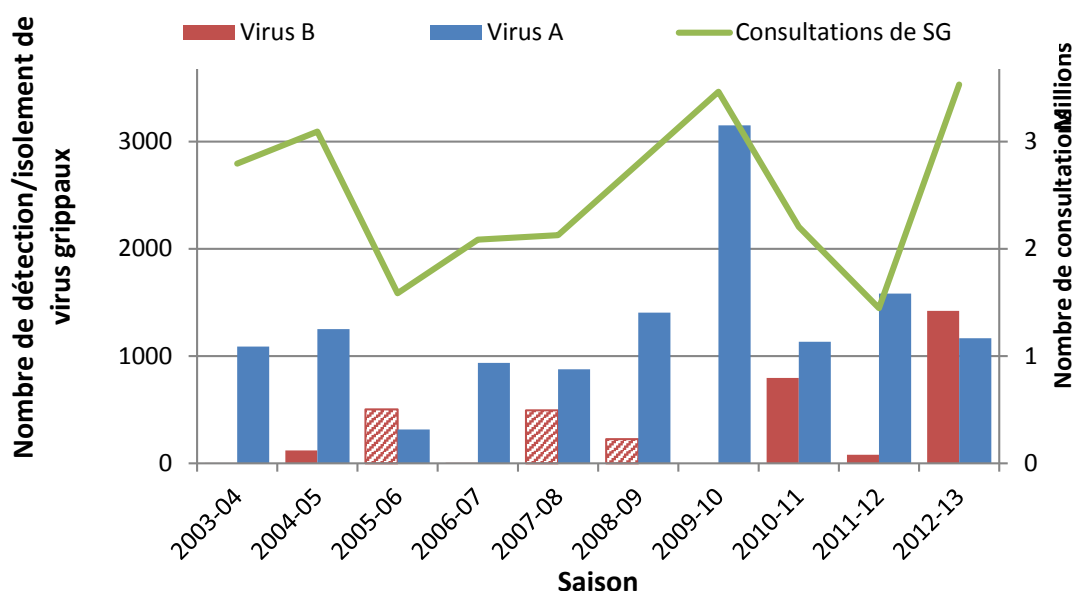
En médecine ambulatoire, entre les saisons 2003-2004 et 2012-2013, 16 335 virus grippaux ont été identifiés dans les prélèvements.

Sur ces 10 saisons, la part du virus B variait de 0 % à 61 % avec une moyenne à 24 % et une médiane à 11 %. Le virus B n'a pas circulé pour 3 des 10 saisons (2003-2004, 2006-2007 et 2009-2010) et était le virus dominant uniquement sur 2 saisons (2005-2006 et 2012-2013) (Fig. 1).

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 que ce soit par l'observation des courbes (Fig. 1) ou le calcul du coefficient de corrélation (respectivement 0,2 et 0,5).

Une inadéquation entre la souche de virus B circulante et la souche vaccinale a été observée sur 3 des 7 saisons où le virus B circulait, sans répercussion apparente sur le nombre de consultations (Fig. 1).

Sur ces 10 dernières années, la distribution par classe d'âge montre une proportion de virus B plus importante que pour les virus A chez les 5-14 ans (40 % versus 29 %) et moindre chez les 15-64 ans (34 % versus 43 %).



**Fig. 1 - Détections des virus grippaux et consultations pour syndromes grippaux en médecine ambulatoire, 2003-2004 à 2012-2013, France**

[En hachuré, saison avec inadéquation entre la lignée vaccinale et circulante des virus B]

Sources : Réseau des Grog, Sentinelles, CNR, laboratoires hospitaliers vigies Grog

En collectivités de personnes âgées, les données ne permettent pas une analyse des tendances (mise en place progressive de la surveillance) mais le lien entre le virus B et le nombre de foyers d'infections respiratoires aiguës n'est pas apparent.

A l'hôpital, la surveillance des cas graves admis en réanimation montre clairement une sous-représentation des virus B. Depuis que cette surveillance est en place (2009), les virus B représentent 11 % des cas graves confirmés alors que, pendant la même période, ils représentaient 22 % des virus identifiés en médecine ambulatoire.

Les données virologiques hospitalières n'ont pas permis de confirmer cette observation probablement parce qu'il n'a pas été possible de stratifier les données Rénal par classe d'âge.

Pendant cette période, aucune inadéquation entre la lignée circulante et la lignée vaccinale n'a été observée.

Les caractéristiques des cas graves de grippe admis en réanimation varient selon le type et sous-type viral sans qu'il soit possible d'identifier une population à protéger en priorité contre les souches B (Tableaux 1 & 2). Les enfants âgés de 5-14 ans sont plus souvent touchés (10 % [IC95% :7-13] pour le virus B *versus* 5 % [IC95% :4-6] pour le virus A(H1N1)pdm09 et 4 % [IC95% :1-6] pour le virus A(H3N1). La proportion de décès est également plus élevée mais les faibles tailles d'échantillon ne permettent pas de conclure (12 % [IC95% :4-21] pour le B *versus* 3 % [IC95% :1-4] pour le virus A(H1N1)pdm09 et 2 % [IC95% :0-7] pour le virus A(H3N1) (Tableau 2). La part des personnes sans facteur de risque est plus importante parmi ceux infectés par les virus B et A(H1N1)pdm09 que par les virus A(H3N2) (30 % [IC95% :25-35] et 29 % [IC95% :27-31] *versus* 2 % [IC95% :0-7]). La létalité tous âges confondus est moindre mais la différence n'est pas significative. Il n'existe pas un type de comorbidité davantage représenté parmi les cas graves de grippe B.

Au total, d'après les données observées en France depuis 10 ans, le virus B est moins souvent détecté que le virus A parmi les consultations pour infection respiratoire aiguë en médecine ambulatoire. Sa part dans les formes graves est moindre et il n'existe pas une population à risque de grippe B clairement définie.

**Tableau 1 - Description des cas graves de grippe admis en réanimation depuis 2009  
par type et sous-type**

Cas graves admis en réanimation depuis 2009	B	A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	A(H3N2)
<b>Nombre de cas</b>	<b>342</b>	<b>1 802</b>	<b>234</b>
<b>Classe d'âge</b>			
0 an	4%	3%	6%
1-4 ans	6%	4%	6%
5-14 ans	10%	5%	4%
15-64 ans	47%	75%	32%
65 ans et plus	33%	13%	51%
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	52%	54%	53%
<b>Facteurs de risque de complication</b>			
Aucun	30%	29%	18%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	3%	1%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	4%	9%	2%
Autres cibles de la vaccination	66%	59%	79%
<b>Statut vaccinal, 2009-10 exclu</b>			
Vacciné	10%	8%	18%
<b>Gravité</b>			
SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)	44%	55%	44%
Ecmo (Oxygénation par membrane extracorporelle)	7%	9%	1%
Ventilation mécanique	62%	64%	63%
Décès	16%	22%	19%

**Tableau 2 - Caractéristiques des cas graves décédés de grippe, depuis 2009  
par type et sous-type**

Cas graves décédés	B	A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	A(H3N2)
<b>Nombre de décès</b>	<b>56</b>	<b>357</b>	<b>44</b>
<b>Classe d'âge</b>			
0 an	0%	2%	0%
1-4 ans	5%	2%	2%
5-14 ans	12%	3%	2%
15-64 ans	52%	74%	27%
65 ans et plus	30%	20%	68%
<b>Sexe</b>			
% d'hommes	53%	57%	48%
<b>Facteurs de risque de complication</b>			
Aucun	23%	20%	5%
Grossesse sans autre comorbidité	0%	2%	0%
Obésité (IMC≥30) sans autre comorbidité	5%	6%	2%
Autres cibles de la vaccination	71%	72%	93%
<b>Statut vaccinal, 2009-10 exclu</b>			
Vacciné	9%	9%	21%
<b>Gravité</b>			
SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aiguë)	84%	81%	68%
Ecmo (Oxygénation par membrane extracorporelle)	18%	19%	0%
Ventilation mécanique	91%	89%	73%

▪ **Données virologiques relatives à la circulation respective des deux lignées de virus grippal B et aux inadéquations par rapport aux vaccins**

Entre 1997 à 2014, six bascules de lignées de virus B Victoria vers Yamagata ont été effectuées lors des recommandations vaccinales pour l'hémisphère Nord (voir tableau ci-dessous).

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
<b>B</b>																	
B/Beijing/184/93 (Yam)	■	■	■														
B/Sichuan/379/99 (Yam)				■													
B/Hong Kong/330/2001 (Vic)					■	■											
B/Shanghai/361/2002 (Yam)							■	■									
B/Malaysia/2506/2004 (Vic)									■	■							
B/Florida/4/2006 (Yam)											■						
B/Brisbane/60/2008 (Vic)												■	■	■		■	■
B/Wisconsin/1/2010 (Yam)															■		
B/Massachusetts/2/2012 (Yam)																■	■

En France, grâce aux données de surveillance fournies par le CNR avec l'appui des réseaux de surveillance Grog et Renal, il a été possible d'observer les circulations respectives des deux lignées de grippe B au cours des 16 hivers couvrant la période 1998 à 2014.

Ainsi :

1 - Une inadéquation souches vaccinales/souches circulantes a été observée au cours de l'hiver 2000-2001 (bonne lignée [Yamagata] mais souche circulante variante). A noter que la souche Beijing du vaccin était celle recommandée depuis 1995.

2 - Une seconde inadéquation souches vaccinales/souches circulantes a été constatée au cours de l'hiver 2012-2013 (bonne lignée [Yamagata] mais souche circulante variante).

3 - Lors de cinq hivers, une circulation « majoritaire » de la souche de la lignée opposée à la souche de la composition vaccinale a été constatée (hivers 2003-2004, 2004-2005, 2005-2006, 2007-2008 et 2008-2009).

Toutefois, parmi ces cinq hivers, l'incidence des virus B par rapport aux cas de grippe rapportés a été très faible pour trois des saisons (environ <1 % en 2003-2004, 7 % en 2004-2005 et 18 % en 2008-2009).

De fait, c'est seulement pendant les hivers 2005-2006 et 2007-2008 qu'il a été observé à la fois une circulation significative de virus B (59 % et 38 % des cas de grippe documentés, respectivement) et une inadéquation vaccinale (circulation majoritaire de la lignée opposée à celle qui était dans la composition vaccinale, soit environ 90 % et 100 %, respectivement).

Cette description épidémiologique ne vaut que pour la surveillance en France, et ne peut être transposée aux situations épidémiologiques observées dans le reste de l'Europe, ou à l'échelle mondiale.

#### ➤ Les données épidémiologiques internationales

- **Aux Etats-Unis**, au cours de la surveillance épidémiologique des cas confirmés de grippe pour les saisons 1997-2007, la circulation prédominante du virus grippal B n'a été observée qu'au cours d'une seule saison. En 2002-2003, le virus B représentait 43 % de la totalité des virus grippaux. Pour cette saison où la lignée de la souche circulante était incluse dans le vaccin grippal trivalent, le taux de mortalité due aux cas de grippe B a été de 0,05 pour 100 000 chez les personnes âgées de moins de 18 ans et de 54,33 pour 100 000 chez celles âgées de plus de 75 ans. Pour cette période de dix ans, le relevé des décès associés à des cas de grippe confirmés indique un taux moyen de mortalité plus élevé pour les souches grippales B chez les adultes comparé à celui observé chez les enfants. Le taux moyen de décès a été estimé à 0,03 [-0,1-0,16] pour 100 000 enfants âgés de moins de 18 ans et à 35,67 [16,53-54,73] pour 100 000 personnes âgées de 75 ans et plus. Pendant la même période, le taux moyen de décès dus aux cas de virus A(H3N2) atteignait 0,26 [0,15-0,38] pour 100 000 chez ceux âgés de moins de 18 ans et 113,68 [98,98-128,12] pour 100 000 chez les plus anciens [3]. Cependant, l'analyse des cas graves par sous-type viral en fonction de facteur de risque n'a pas été rapportée. Pendant la saison grippale 2010-2011 où le virus grippal A(H1N1)pdm09 a été prédominant, la distribution par classe d'âge des cas d'hospitalisation pour grippe B virologiquement confirmés montre une fréquence équivalente chez les enfants âgés de moins de 2 ans et chez les personnes âgées de 65 ans et plus [4]. Pour les saisons grippales 1999-2009, le bénéfice d'une seconde souche B dans la composition vaccinale paraît modeste, par comparaison à l'incidence observée de la grippe chez des personnes vaccinées avec un vaccin trivalent (1 seule souche B). La réduction additionnelle du taux d'hospitalisation varie selon les années entre 0,06 et 2,7 pour 100 000 et celle du nombre de décès entre 0,01 et 0,16 pour 100 000 dans le groupe de personnes vaccinées avec un vaccin grippal quadrivalent [5].
- Pour la première fois au cours de la saison 2013-2014, des vaccins grippaux inactivés trivalents et quadrivalents ont été disponibles uniquement aux Etats-Unis. Compte tenu des relatives faibles capacités de production de vaccins quadrivalents attendues pour cette saison, et du modeste impact de l'addition d'une deuxième souche B dans

le vaccin, aucune indication préférentielle n'a été recommandée par l' « Advisory Committee on Immunization Practices » quant au choix du vaccin grippal à administrer [6].

- **Au Canada**, pour la saison 2013-2014, la majorité des hospitalisations pour grippe B a concerné les personnes âgées de 65 ans et plus, sans que les facteurs de risque associés n'aient été rapportés [7].

### ➤ Les caractéristiques du vaccin FluarixTetra®

FluarixTetra® est un vaccin grippal inactivé à virion fragmenté contenant deux sous-types de virus grippal A (H1N1 et H3N2) et deux types de virus grippal B (lignées Victoria et Yamagata).

En France, il a obtenu une AMM le 19 juin 2013 chez les adultes et enfants à partir de 3 ans dans le cadre de la procédure européenne décentralisée.

Le dossier à l'appui de cette demande comprenait quatre études cliniques dont deux études pivots réalisées en 2010-2011 : une réalisée chez des adultes (D-QIV-008) et une réalisée chez des enfants âgés de 3 ans à 17 ans (D-QIV-003). Ces études ont évalué la non-infériorité de FluarixTetra® *versus* les vaccins grippaux trivalents en termes : i) de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutination (IHA) au jour 21 (pour les adultes) et au jour 28 (pour les enfants), et ii) de taux de séroconversion IHA (multiplication par 4 des titres en anticorps ou passage de titre indétectable [ $<10$ ] à un titre  $\geq 40$ ). De plus, a été évaluée la supériorité de FluarixTetra® pour la souche B additionnelle c'est-à-dire non contenue dans le vaccin comparateur trivalent.

#### ▪ Adultes âgés de 18 ans et plus

Dans l'étude clinique D-QIV-008 [8], environ 1 800 adultes âgés de 18 ans et plus ont reçu une dose unique de FluarixTetra® et environ 600 sujets ont reçu une dose unique de l'un des vaccins trivalents.

#### *Résultats de non-infériorité et de supériorité*

##### - Moyenne géométrique des titres (MGT)

##### *Non-infériorité*

	Groupes				Rapport des MGT ajustées (TIV/FluarixTetra®) (IC95%)
	TIV-Vic+TIV-Yam		FluarixTetra®		
Souches	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
A/California/7/2009 (H1N1)	1135	214.8	1801	201.6	1.07 (0.96 ; 1.18)
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	1135	312.2	1801	318.5	0.98 (0.90 ; 1.07)

	Groupes				Rapport des MGT ajustées (TIV/FluarixTetra®) (IC95%)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
Souche	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	605	395.3	1801	404.2	0.98 (0.90 ; 1.07)

	Groupes				Rapport des MGT ajustées (TIV/FluarixTetra®) (IC95%)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
Souche	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	530	584.7	1801	600.8	0.97 (0.89 ; 1.07)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les quatre souches, les résultats sont compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/FluarixTetra®) est <1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins.

### Supériorité

Souche	Groupes				Rapport des MGT ajustées (FluarixTetra®/TIV) (IC95%)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	605	387.7	1801	601.2	1.55 (1.41 ; 1.70)

Souche	Groupe				Rapport des MGT ajustées (FluarixTetra®/TIV) (IC95%)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	530	259.4	1801	403.5	1.56 (1.42 ; 1.70)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria .

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les deux souches B, la supériorité du QIV par rapport au vaccin TIV pour ce qui concerne la souche B non contenue dans le TIV a été montrée, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps étant >1.

### - Taux de séroconversion

#### Non-infériorité

Souches	Groupes				Différence des TSC (TIV-FluarixTetra®)
	TIV-Vic+TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
A/California/7/2009 (H1N1)	1135	862 (78.6)	1801	1396 (77.5)	1.08 (-2.03 ; 4.11)
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	1135	769 (67.8)	1801	1287 (71.5)	-3.71 (-7.15 ; -0.30)

Souche	Groupes				Différence des TSC (TIV-FluarixTetra®)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	605	335 (55.4)	1801	1046 (58.1)	-2.71 (-7.29 ; 1.83)

Souche	Groupes				Différence des TSC (TIV-FluarixTetra®)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	530	313 (59.1)	1801	1112 (61.7)	-2.69 (-7.47 ; 2.01)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les quatre souches, les résultats sont compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité limite supérieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-FluarixTetra®) <10 %, pour chacune des souches communes aux vaccins.

### Supériorité

Souche	Groupes				Différence des TSC (FluarixTetra®-TIV)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	605	276 (45.6)	1801	1112 (61.7)	16.12 (11.54; 20.65)

Souche	Groupes				Différence des TSC (FluarixTetra®-TIV)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	530	252 (47.5)	1801	1046 (58.1)	10.53 (5.70 ; 15.33)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les deux souches B, la supériorité du QIV par rapport au vaccin TIV pour ce qui concerne la souche B non contenue dans le TIV a été montrée, la limite inférieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (FluarixTetra® - TIV) est >0 %.

De plus, il a été observé dans les deux groupes de vaccins trivalents une augmentation des MGT par rapport au titre à l'inclusion d'un facteur >3 vis-à-vis de la souche B non contenue dans le vaccin trivalent, indiquant une immunité croisée.

#### ▪ Enfants âgés de 3 à 17 ans

Dans l'étude clinique D-QIV-003 [9], environ 900 enfants de 3 à 17 ans ont reçu respectivement une ou deux doses de FluarixTetra® ou de l'un des vaccins trivalents.

### Résultats de non-infériorité et de supériorité

#### - Moyenne géométrique des titres

##### Non-infériorité

Souches	Groupes				Rapport des MGT ajustées (TIV/FluarixTetra®) (IC95%)
	TIV-Vic+TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
A/California/7/2009 (H1N1)	1618	423.6	790	398.4	1.06 (0.98 ; 1.15)
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	1618	228.7	790	232.9	0.98 (0.92 ; 1.05)

Souche	Groupes				Rapport des MGT ajustées (TIV/FluarixTetra®) (IC95%)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	818	245.4	790	245.2	1.00 (0.92 ; 1.09)



	Groupes				Rapport des MGT ajustées (TIV/FluarixTetra®) (IC95%)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
Souche	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	800	635.3	790	581.1	1.09 (1.01; 1.18)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les quatre souches, les résultats sont compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/FluarixTetra®) est <1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins.

### **Supériorité**

	Groupes				Rapport des MGT ajustées (FluarixTetra®/TIV) (IC95%)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
Souche	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	818	224.6	790	572.4	2.55 (2.36 ; 2.75)

	Groupes				Rapport des MGT ajustées (FluarixTetra®/TIV) (IC95%)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
Souche	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	800	86.9	790	249.2	2.87 (2.63 ; 3.13)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les deux souches B, la supériorité du QIV par rapport au vaccin TIV pour ce qui concerne la souche B non contenue dans le TIV a été montrée, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps étant >1.

### **- Taux de séroconversion**

#### **Non-infériorité**

	Groupes				Différence des TSC (TIV-FluarixTetra®)
	TIV-Vic+TIV-Yam		FluarixTetra®		
Souches	N	n (%)	N	n (%)	
A/California/7/2009 (H1N1)	1618	1468 (90.7)	790	722 (91.4)	-066 (-2.99 ; 1.86)
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	1618	1153 (71.3)	790	571 (72.3)	-1.02 (-4.78 ; 2.86)

Souche	Groupes				Différence des TSC (TIV-FluarixTetra®)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	818	560 (68.5)	790	553 (70.0)	-1.54 (-6.05 ; 2.98)

Souche	Groupes				Différence des TSC (TIV-FluarixTetra®)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	800	566 (70.8)	790	573 (72.5)	-1.78 (-6.21; 2.65)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les quatre souches, les résultats sont compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité limite supérieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-FluarixTetra®) <10 %, pour chacune des souches communes aux vaccins.

### Supériorité

Souche	Groupes				Différence des TSC (FluarixTetra®-TIV)
	TIV-Vic		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	818	303 (37.0)	790	573 (72.5)	35.49 (30.87; 39.95)

Souche	Groupes				Différence des TSC (FluarixTetra®-TIV)
	TIV-Yam		FluarixTetra®		
	N	n (%)	N	n (%)	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	818	237 (29.6)	790	553 (70.0)	40.38 (35.78; 44.77)

TIV-Vic : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Victoria

TIV-Yam : vaccin trivalent contenant la souche B lignée Yamagata

N : nombre de sujets avec des résultats pré et post-vaccinaux disponibles

LI et LS : limites inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC95%).

Pour les deux souches B, la supériorité du QIV par rapport au vaccin TIV pour ce qui concerne la souche B non contenue dans le TIV a été montrée, la limite inférieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (FluarixTetra® - TIV) >0 %.

De plus, dans les deux groupes de vaccins trivalents, il a été observé une augmentation des MGT par rapport au titre à l'inclusion d'un facteur >2 vis-à-vis de la souche B non contenue dans le vaccin trivalent, indiquant une immunité croisée.

### ▪ Tolérance [10]

Au cours des deux essais cliniques pivots, des adultes sains âgés de 18 ans et plus et des enfants sains âgés de 3 à 17 ans ont reçu FluarixTetra® (plus de 3 000 adultes et 900 enfants) ou Fluarix® (vaccin antigrippal trivalent de GlaxoSmithKline) (plus de 1 000 adultes et 900 enfants).

Des fréquences similaires d'événements indésirables ont été observés chez les sujets ayant reçu FluarixTetra® et Fluarix®.

Dans tous les groupes d'âge, la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection (36,4 % à 40,9 %).

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (11,1 %), céphalées (9,2 %) et myalgies (11,8 %).

Chez les sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,6 %), myalgie (10,9 %) et céphalées (8,0 %).

Chez les sujets âgés de 3 à 5 ans, les effets indésirables généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : somnolence (9,8 %) et irritabilité (11,3 %).

Aucun des événements indésirables graves rapportés au cours des études n'a été considéré par l'investigateur comme imputable à la vaccination

**Au total**, les données d'évaluation du vaccin FluarixTetra® 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 en pré-commercialisation 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, le virus B apparaissant notamment moins impliqué que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour deux saisons sur seize, alors que sur un nombre identique de saisons, l'inadéquation n'était pas liée à un changement de lignée dominante mais à une souche variante de la même lignée. 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, le Haut Conseil de la santé publique estime que le vaccin FluarixTetra® 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.**

Toutefois, dans l'état actuel des données épidémiologiques et virologiques disponibles à ce jour en France et en l'absence de données d'efficacité clinique, il n'existe pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation du vaccin FluarixTetra® par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle.

*Le CTV a tenu séance le 20 mai 2014 : 9 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

*La CSMT a tenu séance le 23 mai 2014 : 8 membres qualifiés sur 14 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 8 votants, 0 abstention, 0 vote contre.*

## Références

- [1] Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. *Human vaccines and Immunotherapeutics* 2012; 8(1): 81-88.
- [2] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. Ministère des affaires sociales et de la santé.  
Disponible sur [http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier\\_vaccinal\\_ministere\\_sante\\_2014.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf) (consulté le 12/05/2014).
- [3] Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, Lipsitch M, Goldstrein E. Age and sex-related Risk factors for Influenza associated Mortality in the United States between 1997-2007. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 156-67.
- [4] Chaves SS, Aragn D, Bennett N. *et al.* Patients hospitalized with Laboratory-confirmed influenza during the 2010-2011 Influenza season: exploring disease severity by virus type and subtype. *J infect Dis* 2013; 208: 1305-14.
- [5] Reed C, Meltzer M, Finelli L, Fiore A. Public health impact of including two lineages of Influenza B in a quadrivalent seasonal influenza vaccine. *Vaccine* 2012; 30: 1993-98.
- [6] Grohskopf LA, Shay D.K, Shimabukuro T, Sokolow LZ, Keitel WA, Bresee JS, Cox NJ. Prevention and control of Seasonal Influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2013; 62(RR07): 1-43.  
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6207a1.htm> (consulté le 12/05/2014).
- [7] Rapport de surveillance de la grippe au Canada pour la saison 2013-2014  
Disponible sur <http://www.phac-aspc.gc.ca/fluwatch/index-fra.php> (consulté le 12/05/2014).
- [8] Kieninger D, *et al.* Immunogenicity, reactogenicity and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine candidate versus inactivated trivalent influenza vaccine: a phase III, randomized trial in adults aged > 18 years. *BMC Infectious Diseases* 2013; 13: 343.  
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3750613/> (consulté le 12/05/2014).
- [9] Domachowske JB, *et al.* A randomized trial of candidate inactivated quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccines in children aged 3-17 years. *JID* 2013; 207: 1878-87.  
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654742/> (consulté le 12/05/2014).
- [10] Résumé des caractéristiques du produit (RCP) FLUARIXTETRA®  
Disponible sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (consulté le 12/05/2014).

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des Vaccinations  
Le 23 mai 2014

### Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne  
75350 Paris 07 SP

[www.hcsp.fr](http://www.hcsp.fr)