



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

Utilisation du vaccin contre la grippe  
saisonnière FLUARIXTETRA  
chez les nourrissons et enfants âgés  
de 6 mois à 3 ans

Juin 2018

Cette recommandation est téléchargeable sur :

[www.has-sante.fr](http://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
<b>1. Données disponibles .....</b>	<b>7</b>
1.1 Efficacité et immunogénicité.....	7
1.2 Tolérance.....	12
<b>2. Conclusion .....</b>	<b>14</b>
Annexe 1. Méthode de travail .....	16
Annexe 2. Liste des tableaux.....	17
Références .....	18

## **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 l'extension d'indication pédiatrique chez les **nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois** du vaccin contre la grippe FLUARIXTETRA, 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 dans cette population.

FLUARIXTETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) depuis 2013 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 (FLUARIX) précédemment disponible en France.

La HAS a pris en considération les données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles avec ce vaccin chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois qui sont détaillées dans le présent document.

**La HAS considère que le vaccin FLUARIXTETRA peut être utilisé selon son AMM, à partir de l'âge de 6 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.**

## Introduction

Le vaccin FLUARIXTETRA (laboratoire Glaxosmithkline) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 19 juin 2013 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 à virion fragmenté 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 (FLUARIX) précédemment disponible en France.

Actuellement trois vaccins grippaux quadrivalents injectables disposent d'une AMM pour la prévention de la grippe chez l'adulte en France : FLUARIXTETRA depuis 2013, INFLUVACTETRA et VAXIGRIPTETRA depuis 2017.

En pédiatrie, bien que le poids des virus grippaux de type B soit, comme chez l'adulte, en moyenne inférieure à celui des virus de type A, il est nécessaire de disposer de vaccins quadrivalents injectables pour la vaccination des populations recommandées compte tenu de l'évolution divergente des deux lignées de virus B.

La HAS a pris en compte les données d'efficacité, 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 (1) :

- 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/m<sup>2</sup> ;
  - 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. Données disponibles

Cette extension d'indication pédiatrique du vaccin quadrivalent injectable FLUARIXTETRA repose essentiellement les résultats de l'étude de phase III (D-QIV-004) ayant comparé l'efficacité de FLUARIXTETRA (QIV) à des vaccins non antigrippaux et évalué son immunogénicité chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 à 35 mois en bonne santé.

Une étude ayant comparé l'immunogénicité d'une primo-vaccination à celle d'une revaccination lors de la saison grippale suivante avec une dose de FLUARIXTETRA chez des enfants de 17 à 48 mois (D-QIV-009) a également été réalisée.

### 1.1 Efficacité et immunogénicité

Pour l'ensemble des études cliniques menées avec FLUARIXTETRA, 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 1) (2). 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 1. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA**

	<b>Adultes (18 - 60 ans)</b>	<b>Sujets âgés (≥ 61 ans)</b>
Taux de séroprotection <sup>a</sup>	> 70%	> 60%
Taux de séroconversion <sup>b</sup>	> 40%	> 30%
Facteur de séroconversion <sup>c</sup>	> 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 post- et la pré-vaccination

A noter que des recommandations relatives au développement clinique des vaccins grippaux ont été publiées par l'EMA en 2014. Selon ces recommandations (3), 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 conférait 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.

De plus, pour une indication incluant l'utilisation chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, une démonstration de l'efficacité vaccinale protectrice de la prévention de la grippe est également exigée.

### 1.1.1 Etude D-QIV-004 chez les nourrissons et enfants sains âgés de 6 à 35 mois

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de FLUARIXTETRA dans la prévention de la grippe A ou B confirmée versus des vaccins non-antigrippaux nourrissons et des enfants âgés de 6 à 35 mois.

Etude D-QIV-004						
Méthode	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en simple aveugle, contrôlée versus vaccins non-antigrippaux. Cette étude a été réalisée au cours de 5 saisons grippales de 2011 à 2014, dans 106 centres (Bangladesh, Belgique, République tchèque, République dominicaine, Honduras, Inde, Liban, Philippines, Pologne, Espagne, Thaïlande, Turquie, Royaume-Uni).					
Principal critère d'inclusion	Nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois.					
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration d'un vaccin antigrippal ou d'immunomodulateurs dans les 6 mois précédant l'inclusion ;</li> <li>- Traitement modifiant l'immunité ;</li> <li>- Immunodépression confirmée ou suspectée ;</li> <li>- Anomalie pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale ;</li> <li>- Maladie chronique pouvant interférer avec les résultats de l'étude.</li> </ul>					
Groupes de traitement	<p>Les sujets ont été randomisés dans l'un des deux groupes (1 :1) pour recevoir FLUARIXTETRA ou un vaccin non antigrippal parmi :</p> <p>HAVRIX (vaccin inactivé contre l'hépatite A) ;            VARILRIX (vaccin varicelleux vivant) ;            VARIVAX/PROVARIVAX (vaccin varicelleux vivant) ;            PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique conjugué 13-valent).</p> <p>Dans chaque groupe, le type de vaccins et/ou le nombre de doses reçu dépendaient de l'âge des enfants (&lt;12 mois ou ≥ 12 mois) et de leur statut vaccinal vis-à-vis de la grippe.</p>					
	Statut vaccinal vis-à-vis de la grippe		QIV		Contrôle	
			< 12 mois	≥ 12 mois	< 12 mois	≥ 12 mois
	Vaccination antérieure avec au moins 2 doses à plus de 28 jours d'intervalle	Oui	NA*	1 dose (J0)	NA*	HAVRIX (J0)
		Non	2 doses espacées d'environ 28 jours (J0 + J28)	PREVENAR 13 (J0 + J28)	HAVRIX (J0) + VARILRIX ou VARIVAX/PROVARIVAX (J28)	
	* Les enfants < 12 mois étaient considérés non primovaccinés contre la grippe					
Principaux critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Co-critères principaux :</li> <li>. efficacité en prévention des infections grippales modérées à sévères confirmées biologiquement par RT-PCR ;</li> <li>. efficacité en prévention des infections grippales (quelle que soit leur intensité) confirmées biologiquement par RT-PCR ;</li> </ul> <p>L'intensité modérée à sévère était définie par la présence de l'un des critères suivants : fièvre &gt; 39°C, otite moyenne aiguë, maladie des voies respiratoires inférieures, complication extra-pulmonaire sévère, hospitalisation en soins</p>					



Etude D-QIV-004	
	intensifs ou supplémentation en oxygène pendant plus de 8 heures. - Secondaires : immunogénicité selon les critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.
Populations d'analyse	- TVC (Total Vaccinated Cohort) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin ; - ATP-E-Time to event : sujets de la population TVC avec censure lors des déviations au protocole ; - ATP-I (According To Protocol pour l'immunogénicité) : sujets de la population TVC sans critères de déviation pour lesquels des analyses d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins une des souches vaccinales.
Analyses statistiques	- L'analyse des co-critères principaux d'efficacité a été réalisée sur la population ATP-E-Time to event. L'efficacité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5% de l'efficacité vaccinale vs vaccin non grippal était > 25 % dans la prévention de la grippe confirmée par RT-PCR et d'intensité modérée à sévère et > 15% quelle que soit l'intensité de la grippe. - L'immunogénicité a été évaluée sur la population ATP-I : . à un seuil de significativité de $\alpha=0,025$ si les co-critères principaux étaient atteints ; . à un seuil de significativité de $\alpha=0,0125$ si seulement un des deux co-objectifs principaux était atteint.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	En considérant : - Un taux d'attaque de 3,5% et une efficacité vaccinale de 55% dans la prévention de la grippe d'intensité modérée à sévère confirmée par RT-PCR ; - Un taux d'attaque de 9% et une efficacité vaccinale de 35% dans la prévention de la grippe confirmée par RT-PCR ; Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 10 500 (5 250 sujets par groupe) pour démontrer l'efficacité avec une puissance supérieure d'au moins 90%.

## ► Résultats

Au total, 12 018 nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois ont été randomisés : 6 006 dans le groupe QIV, 6 012 dans le groupe contrôle. Les sujets vaccinés étaient, en moyenne, âgés de 21,9 ± 8,0 mois.

Le nombre de cas de grippe modérées à sévères dues à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR a été de 90 cas sur 5 707 sujets dans le groupe QIV contre 242 sur 5 697 sujets dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe « modérée à sévère » de 63,2 % ; IC 97,5 % [51,8 ; 72,3]. Le nombre de cas de grippe (quelle que soit l'intensité) dues à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR a été de 344 cas dans le groupe QIV contre 662 dans le groupe contrôle correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 49,8 % ; IC 97,5 % [41,8 ; 56,8] (Tableau 2). Les résultats ont été cohérents dans l'analyse sur la population TVC prévue par le protocole.

**Tableau 2. Etude D-QIV-004 : co-critères principaux d'efficacité (analyse principale – population ATP-E-Time to event)**

Grippe A et/ou B confirmée biologiquement	QIV (N=5 707)	Vaccins contrôles (N=5 697)	Efficacité [IC97,5%]
Modérée à sévère, n (% ; [IC97,5% ])	90 (1,58 ; [1,23 ; 1,99])	242 (4,25 ; [3,67 ; 4,89])	63,2 % [51,8 ; 72,3]
Quelle que soit l'intensité, n (% ; [IC97,5% ])	344 (6,03 ; [5,34 ; 6,77])	662 (11,62 ; [10,68 ; 12,61])	49,8 % [41,8 ; 56,8]

N : nombre de sujets par groupe, population ATP-E-Time to event

n : nombre de sujets rapportant au moins un épisode de grippe durant la période de suivi

IC : intervalle de confiance

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 28 jours (pour les sujets antérieurement vaccinés) ou 56 jours (pour les sujets non précédemment vaccinés) après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (Tableau 3).

**Tableau 3. Etude D-QIV-004 : Réponse anti-HA de FLUARIXTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population ATP-I)**

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	QIV
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	596 (80,2)
	A/H3N2	513 (68,8)
	B/Victoria	514 (69,3)
	B/Yamagata	605 (81,2)
Facteur de séroconversion, [IC95%]	A/H1N1	14,0 [12,8 ; 15,3]
	A/H3N2	9,0 [8,2 ; 9,8]
	B/Victoria	9,3 [8,6 ; 10,2]
	B/Yamagata	16,7 [15,2 ; 18,3]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	640 (85,1)
	A/H3N2	612 (81,3)
	B/Victoria	539 (71,9)
	B/Yamagata	638 (84,7)

### 1.1.2 Étude D-QIV-009 de revaccination chez les nourrissons et enfants sains âgés de 17 à 48 mois

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'immunogénicité d'une revaccination par une dose de FLUARIXTETRA chez des sujets âgés de 17 à 48 mois primo-vaccinés un an auparavant dans l'étude D-QIV-004 par rapport à celle de sujets non antérieurement vaccinés.

Etude D-QIV-009	
Méthode	Etude de phase III, extension de l'étude D-QIV-004, en ouvert. Cette étude a été réalisée au cours de la saison grippale de 2012-2013, dans 4 pays (République tchèque, Pologne, Espagne, Royaume-Uni).
Principal critère d'inclusion	Nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois lors de la primo-vaccination grippe.

Etude D-QIV-009	
Principaux critères de non inclusion	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Administration d'un vaccin antigrippal ou d'immunomodulateurs dans les 6 mois précédant l'inclusion ;</li> <li>- Traitement modifiant l'immunité ;</li> <li>- Immunodépression confirmée ou suspectée ;</li> <li>- Anomalie pulmonaire, cardiovasculaire, hépatique ou rénale ;</li> <li>- Maladie chronique pouvant interférer avec les résultats de l'étude.</li> </ul>
Groupes de traitement	<p>Les sujets ont été randomisés dans l'un des deux groupes (1 :1) pour recevoir FLUARIXTETRA :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 dose à J0 pour les sujets vaccinés l'année précédente ;</li> <li>- 2 doses à J0 et J28 pour les sujets non antérieurement vaccinés.</li> </ul>
Principaux critères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Principal : Titre en anticorps IHA contre chacune des 4 souches de virus, mesurée à J7 de la vaccination;</li> <li>- Secondaires : immunogénicité selon les critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.</li> </ul>
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TVC (Total Vaccinated Cohort) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin ;</li> <li>- ATP-I (According To Protocol pour l'immunogénicité) : sujets de la population TVC sans critères de déviation pour lesquels des analyses d'immunogénicité étaient disponibles pour au moins une des souches vaccinales.</li> </ul>
Analyses statistiques	L'immunogénicité a été évaluée sur la population ATP-I.

### ► Résultats

Au total, 470 nourrissons et enfants âgés inclus dans l'étude D-QIV-004 ont ensuite été inclus dans l'étude D-QIV-009 : 241 ayant reçu 2 doses de QIV et 229 ayant reçu 2 doses de vaccins non antigrippaux. Les sujets vaccinés étaient, en moyenne, âgés de  $32,8 \pm 7,47$  mois.

Les taux de séroconversion et de séroprotection obtenus 7 jours après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA pour les sujets vaccinés contre la grippe la saison précédente (Tableau 4).

**Tableau 4. Etude D-QIV-009 : Réponse anti-HA de FLUARIXTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population ATP-I) 7 jours post vaccination**

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche	QIV lors de la saison précédente	Primo-vaccination QIV
Taux de séroconversion, % [IC95%]	A/H1N1	76,9 [70,8 ; 82,3]	32,2 [25,8 ; 39,1]
	A/H3N2	81,4 [75,7 ; 86,3]	36,1 [29,5 ; 43,2]
	B/Victoria	76,5 [70,3 ; 81,9]	38,6 [31,9 ; 45,7]
	B/Yamagata	94,1 [90,2 ; 96,8]	38,1 [31,4 ; 45,2]
Facteur de séroconversion, [IC95%]	A/H1N1	10,3 [8,5 ; 12,4]	3,2 [2,6 ; 3,9]
	A/H3N2	10,9 [9,4 ; 12,6]	2,9 [2,4 ; 3,6]
	B/Victoria	6,7 [5,9 ; 7,6]	4,6 [3,8 ; 5,5]
	B/Yamagata	15,2 [13,3 ; 17,3]	4,0 [3,3 ; 4,9]
Taux de séroprotection, n (%)	A/H1N1	217 (96,9)	72 (34,4)
	A/H3N2	193 (86,2)	81 (38,8)
	B/Victoria	217 (96,9)	84 (40,2)
	B/Yamagata	216 (96,4)	83 (39,7)

## 1.2 Tolérance

### 1.2.1 Données cliniques

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, le profil de tolérance de FLUARIXTETRA repose essentiellement sur les données issues de l'étude clinique D-QIV-004 et son extension, l'étude D-QIV-009.

L'événement indésirable (EI) local le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été la douleur au site d'injection (22,9% des sujets vaccinés avec FLUARIXTETRA et 23,3% des sujets vaccinés avec un autre vaccin dans l'étude D-QIV-004 ; 40,2% des sujets primo-vaccinés et 26,8% des sujets antérieurement vaccinés dans l'étude D-QIV-009).

Les autres EI les plus fréquemment rapportés après la vaccination, ont été l'irritabilité/agitation (23,4% des sujets vaccinés avec FLUARIXTETRA et 24,2% des sujets vaccinés avec un autre vaccin dans l'étude D-QIV-004).

Les EI graves considérés comme possiblement liés à la vaccination étaient au nombre de 7 (1 purpura thrombopénique immunologique, 1 réaction d'hypersensibilité, 1 paralysie faciale, 2 convulsions fébriles, 1 syndrome néphrotique et 1 apnée). Trois de ces EI graves considérés comme possiblement liés à la vaccination étaient d'intérêt spécifique. Il s'agit du cas de purpura thrombopénique 21 jours après la deuxième dose, de la paralysie faciale 8 jours après la première dose et du syndrome néphrotique 13 jours après la deuxième dose. Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté.

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

Le profil de tolérance de FLUARIXTETRA a été globalement comparable à celui des vaccins non grippaux dans cette population.

Les données de tolérance comparatives des vaccins quadrivalents administrés à la dose de 0,5mL versus 0,25 mL dans cette population des 6-35 mois sont limitées.

### 1.2.2 Données complémentaires

#### ► RCP :

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

- Effets indésirables potentiels (observés au cours de la surveillance après commercialisation de FLUARIX et/ou de FLUARIXTETRA)

- . Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie transitoire,
- . Affections du système immunitaire : réactions allergiques (dont choc anaphylactique)
- . Affections du système nerveux : syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée,
- . Affections de la peau et du tissu sous-cutané : urticaire, prurit, érythème, angioedème.
- . Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome pseudo grippal, malaise

► **Plan de gestion des risques (PGR) :**

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

- Réactions anaphylactiques,
- Convulsions fébriles,
- Paralysie faciale,
- Syndrome de Guillain-Barré
- Hématome au site d'injection chez des sujets présentant une thrombocytopénie ou un trouble de la coagulation,
- Erreur d'administration due à une confusion entre les noms commerciaux des vaccins,
- Narcolepsie,

## 2. Conclusion

Comme chez l'adulte et l'enfant âgé de plus de 3 ans, les données d'évaluation du vaccin FLUARIXTETRA en termes d'efficacité et 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 chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 35 mois 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 quatre saisons des 14 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 FLUARIXTETRA peut être utilisé selon son AMM pour les populations de nourrissons et d'enfants âgés de 6 mois à 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 (1) :**

- 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 (4) ;
- Les personnes obèses avec un 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 ;
- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse (5) ;
- 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. 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 FLUARIXTETRA soumises par le laboratoire GlaxoSmithKline.

Le présent document, a fait l'objet d'un examen par la CTV le 5 juin 2018 et d'une validation par le Collège de la HAS le 27 juin 2018.

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



## Annexe 2. Liste des tableaux

Tableau 1. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA.....	7
Tableau 2. Etude D-QIV-004 : co-critères principaux d'efficacité (analyse principale – population ATP-E-Time to event) .....	10
Tableau 3. Etude D-QIV-004 : Réponse anti-HA de FLUARIXTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population ATP-I).....	10
Tableau 4. Etude D-QIV-009 : Réponse anti-HA de FLUARIXTETRA selon les critères de l'EMA (analyse principale – population ATP-I).....	11

## Références

1. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2018. Disponible sur : [http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinations\\_2018.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2018.pdf) consulté le 22/05/2018.
2. 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.
3. EMA. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. EMA/CHMP/VWP/457259/2014.
4. 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.
5. 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](http://www.has-sante.fr)