



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDATION VACCINALE

# Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière INFLUVAC TETRA

Décembre 2017

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. Composition du vaccin .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Données épidémiologiques .....</b>	<b>8</b>
<b>3. Données disponibles .....</b>	<b>9</b>
3.1 Immunogénicité .....	9
3.2 Tolérance .....	13
<b>4. Conclusion .....</b>	<b>14</b>
Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé .....	16
Annexe 2. Méthode de travail .....	18
Annexe 3. Liste des tableaux .....	19
Références .....	20

## Abréviations et acronymes

**AMM** ..... Autorisation de mise sur le marché

**CPMP**..... *Committee for Proprietary Medicinal Products*

**CTV**..... Commission technique des vaccinations

**EMA**..... *European Medicines Agency*

**HAS** ..... Haute Autorité de santé

**HCSP** .... Haut Conseil de la santé publique

## Messages clés

Dans le cadre de la procédure de mise sur le marché du vaccin contre la grippe INFLUVAC 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.

INFLUVAC TETRA est un vaccin grippal quadrivalent inactivé injectable indiqué dans l'immunisation active des **adultes à partir de 18 ans**. Il s'agit d'un vaccin à antigènes de surface contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria), soit une souche de virus B supplémentaire par rapport à la formulation trivalente de ce vaccin (INFLUVAC) 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 INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 18 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 INFLUVAC TETRA (laboratoire Mylan) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 8 septembre 2017 pour l'immunisation active des adultes âgés de 18 ans et plus 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. 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 (INFLUVAC) disponible en France depuis 1998 et indiquée à partir de l'âge de 6 mois.

En France, deux autres vaccins grippaux quadrivalents injectables sont autorisés pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 3 ans : le vaccin FLUARIX TETRA (laboratoire GSK) depuis 2013 et le vaccin VAXIGRIP TETRA (laboratoire Sanofi Pasteur Europe) depuis 2016. 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 les saisons 2016-2017 et 2017-2018).

Contrairement à FLUARIX TETRA et VAXIGRIP TETRA, INFLUVAC TETRA n'est actuellement indiqué que chez l'adulte âgé de 18 ans et plus.

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/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. Composition du vaccin

INFLUVAC TETRA est un vaccin à antigènes de surface contenant quatre souches de virus grip-pal : 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 (INFLUVAC) 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). À 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 épidémiologique de la grippe permettent d'apprécier le poids de la grippe de type B en France métropolitaine au cours des treize 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 trois saisons et n'ont pas circulé lors de cinq 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 trois des huit 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 d'INFLUVAC TETRA a reposé essentiellement sur une étude de phase III (étude IFQ3001) ayant comparé INFLUVAC TETRA (QIV) à deux vaccins grippaux trivalents INFLUVAC (l'un contenant la souche B/Yamagata [TIV-1] l'autre une souche B/Victoria [TIV-2]), chez l'adulte âgé de 18 ans et plus.

Aucune étude ayant évalué l'efficacité protectrice d'INFLUVAC TETRA n'a été réalisée.

#### 3.1 Immunogénicité

L'immunogénicité d'INFLUVAC TETRA 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) (6).

**Tableau 1. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA**

	Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)
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 pré- et la post-vaccination

À 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 IFQ3001 réalisée chez les adultes âgés de plus de 18 ans

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA par rapport à celle induite par un vaccin trivalent injectable, chez des sujets âgés de plus de 18 ans.

Étude IFQ3001	
Méthode	Étude de non-infériorité de phase III, multicentrique, randomisée, double aveugle, contrôlée <i>versus</i> 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 20 centres (Allemagne, Belgique, Hongrie, Lettonie, Lituanie).
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. Traitement modifiant l'immunité. Anomalie fonctionnelle significative pulmonaire, cardio-vasculaire, hépatique ou rénale. Immunodépression.
Groupes de traitement	Les sujets étaient randomisés dans l'un des trois groupes (7:1:1) pour recevoir une dose en intramusculaire du vaccin suivant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• INFLUVAC TETRA (QIV) ;</li> <li>• INFLUVAC (TIV1), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Yamagata (recommandée pour la saison grippale 2014-2015) ;</li> <li>• INFLUVAC (TIV2), vaccin trivalent injectable contenant la souche B/Victoria.</li> </ul> Les sujets étaient stratifiés en deux groupes selon leur âge : 18-61 ans et ≥ 61 ans.
Critères de jugement	Moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps IHA vis-à-vis des quatre souches de virus, mesurée à J22 de la vaccination (critère principal). Taux de séroconversion.
Populations d'analyse	FA ( <i>full analysis sample</i> ) : ensemble des sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels des données d'immunogénicité post-vaccination sont disponibles. PP ( <i>per protocol</i> ) : sujets de la population FA, sans critères de déviation au protocole connus.
Analyses statistiques	Non-infériorité par rapport aux TIV pour les souches communes (objectif principal) : l'hypothèse de non-infériorité d'INFLUVAC TETRA <i>versus</i> le vaccin trivalent comparateur était validée si, pour chacune des souches communes aux vaccins, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) du rapport des MGT entre les groupes (MGTQIV/MGTTIV) était < 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 d'INFLUVAC TETRA pour la souche B non commune était testée en comparant les MGT entre les formulations trivalentes et quadrivalentes en utilisant un modèle ANOVA ajusté sur l'âge et le centre (test bilatéral au seuil 0,05). L'analyse principale a porté sur la population FA.
Calcul du nombre de sujets nécessaire	Le nombre de sujets nécessaire dans le groupe INFLUVAC TETRA a été estimé à 1 540 afin de pouvoir documenter le profil de tolérance. Ce nombre a été estimé à 220 sujets dans chaque groupe comparateur afin de pouvoir démontrer la non-infériorité avec une puissance d'au moins 95 %.

## ► Résultats

Au total, 1 980 sujets ont été randomisés. Parmi eux, 1 977 ont reçu au moins une dose de vaccin dont 1 973 pour lesquels les données d'immunogénicité post-vaccination ont été recueillies : 1 533 dans un groupe INFLUVAC TETRA (QIV), 220 dans le groupe INFLUVAC-B/Yamagata (TIV1) et 220 dans le groupe INFLUVAC-B/Victoria (TIV2).

Les sujets vaccinés étaient âgés, en moyenne, de 55,7 ans avec un âge médian de 61 ans [18-91]. Près de la moitié d'entre eux (47 %) avaient précédemment été vaccinés contre la grippe saisonnière.

Pour chacune des quatre souches virales, la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA a été non inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anti-corps et de taux de séroconversion (tableau 2). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues au protocole.

**Tableau 2. Étude IFQ3001 : non-infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 22 jours post-vaccination (analyse principale – population PP)**

Souche	Groupe d'âge (effectifs QIV/TIV)	QIV MGT (écart-type)	TIV* MGT (écart-type)	QIV/TIV Rapport des MGT [IC 95 %]
A/California/07/2009 (H1N1)	18-60 ans (n = 218/758)	273,6 (3,68)	309,0 (3,88)	-
	> 60 ans (n = 753/215)	126,9 (4,21)	157,2 (4,03)	-
	Total (n = 1 511/433)	186,6	220,9	1,18 [1,023 ; 1,370]
A/Texas/50/2012 (H3N2)	18-60 ans (n = 765/220)	443,0 (3,18)	475,2 (3,75)	-
	> 60 ans (n = 759/216)	348,5 (3,85)	358,9 (3,67)	-
	Total (n = 1 524/436)	393,1	413,5	1,06 [0,928 ; 1,213]
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	18-60 ans (n = 764/109)	162,7 (3,81)	127,7 (3,76)	-
	> 60 ans (n = 756/106)	63,7 (4,10)	57,4 (4,21)	-
	Total (n = 1 521/215)	152,9	142,0	0,88 [0,726 ; 1,071]
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	18-60 ans (n = 763/109)	213,9 (3,59)	186,7 (4,51)	-
	> 60 ans (n = 758/106)	109,0 (4,69)	107,2 (4,69)	-
	Total (n = 1520/215)	102,1	86,1	0,82 [0,677 ; 0,998]

\* Selon la souche évaluée, cette colonne contient soit un des groupes TIV (souches B), soit les groupes TIV poolés (souches A)  
Note : MGT et IC 95 % calculés avec un modèle ANOVA ajusté sur l'âge et le centre

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

**Tableau 3. Supériorité - Rapports MGTQIV/MGTTIV, 22 jours post-vaccination (population FA)**

Souche	Effectifs QIV/TIV	QIV	TIV*	QIV/TIV
		MGT	MGT	Rapport des MGT [IC 95 %], p
B/Brisbane/60/2008 (B/Victoria)	n = 1 526/218	153,1	64,1	0,41 [0,334 ; 0,493], < 0,0001
B/Massachusetts/2/2012 (B/Yamagata)	n = 1 525/220	101,9	47,2	0,45 [0,374 ; 0,552], < 0,0001

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

Note : MGT et IC 95 % calculés avec une analyse de variance ajustée sur l'âge et le centre

### Données d'immunogénicité descriptives

Aucune analyse statistique des critères établis par l'EMA (taux de séroprotection et de séroconversion, facteur de séroconversion) n'était prévue au protocole. Cependant, les taux de séroconversion observés après la vaccination ont été supérieurs aux seuils fixés par l'EMA (tableau 4).

**Tableau 4. Étude IFQ3001 : taux de séroconversion obtenus après vaccination avec INFLUVAC TETRA (population FA)**

Paramètres d'immunogénicité évalués	Souche N	Groupe d'âge	
		18-60 ans n (%)	> 60 ans n (%)
Taux de séroconversion, n (%)	A/H1N1	450 (59,4)	299 (39,3)
	A/H3N2	392 (51,3)	380 (50,3)
	B/Victoria	532 (70,2)	407 (53,6)
	B/Yamagata	452 (59,2)	378 (49,9)

Aucune analyse en sous-groupe n'était prévue au protocole pour comparer la réponse immunitaire induite par INFLUVAC TETRA et INFLUVAC 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 60 ans il a été observé une réponse immunitaire plus faible que celle observée chez les 18-60 ans, quel que soit le vaccin reçu.

## 3.2 Tolérance

### 3.2.1 Données des études cliniques

La tolérance d'INFLUVAC TETRA a été évaluée dans une étude clinique durant laquelle 768 adultes âgés de 18 à 60 ans et 767 personnes âgées de plus de 60 ans ont reçu au moins une dose de ce vaccin.

L'événement indésirable (EI) le plus fréquemment rapporté après la vaccination a été la douleur au site d'injection (16 %). Les EI généraux le plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été : fatigue (11 %) et céphalées (10 %). En général, les EI ont été d'intensité légère et sont survenus dans les 3 jours suivant la vaccination puis se sont résolus dans la semaine suivant leur apparition. Ils ont été moins fréquents chez les personnes âgées de plus de 60 ans que chez les adultes âgés de 18 à 60 ans.

Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté. La tolérance d'INFLUVAC TETRA n'a pas été évaluée chez les enfants ni dans les populations à risque telles que les sujets asthmatiques ou immunodéprimés.

Le profil de tolérance d'INFLUVAC TETRA a été globalement comparable à celui d'INFLUVAC.

### 3.2.2 Données complémentaires

#### ► RCP

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

- choc anaphylactique ;
- effets indésirables rapportés avec INFLUVAC ou INFLUVAC TETRA :
  - affections hématologiques et du système lymphatique : thrombocytopénie transitoire, lymphadénopathie transitoire,
  - affections du système immunitaire : réactions allergiques, conduisant à un choc dans de rares cas, angio-œdème,
  - affections du système nerveux : névralgies, paresthésie, convulsions fébriles, troubles neurologiques, tels que encéphalomyélite, névrite et syndrome de Guillain-Barré,
  - affections vasculaires : vascularites, avec atteinte rénale transitoire dans de très rares cas,
  - affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées généralisées incluant prurit, urticaire, rash non spécifique.

#### ► Plan de gestion des risques (PGR)

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

- hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients ;
- convulsions non fébriles ;
- effets indésirables de nature auto-immune (tels que syndrome de Guillain-Barré, névrite, encéphalomyélite, maladie démyélinisante, vascularite, thrombocytopénie...) ;
- échec de la vaccination.

## 4. Conclusion

Au total, les données d'évaluation du vaccin INFLUVAC 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 chez les sujets âgés de 18 ans et plus. 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 des treize 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 de 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 INFLUVAC TETRA peut être utilisé selon son AMM actuelle (à partir de l'âge de 18 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 bronchopulmonaires 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 bronchopulmonaires,
- 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), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quels que soient 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/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 (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).

**Enfin, la HAS souligne la nécessité de disposer de vaccins ayant une AMM pour les nourrissons et les enfants à partir de l'âge de 6 mois pour les saisons grippales à venir.**

## Annexe 1. Saisine de la Direction générale de la santé



MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

**DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ**  
Sous-direction politique des produits de santé et  
de la qualité des pratiques et des soins  
Bureau du médicament PP2

Pégase J-A-002989

Paris, le 20 SEP. 2017

Monsieur le Directeur,

La vaccination contre la grippe constitue un enjeu majeur de santé publique dont l'importance ne cesse de croître à mesure que la population vieillit. C'est pourquoi chaque année, nous organisons une campagne de vaccination, d'octobre à fin janvier de l'année suivante.

Les vaccins antigrippe injectables commercialisés actuellement en France sont des vaccins trivalents, c'est-à-dire composés de deux souches de virus A et d'une souche B, mais les recommandations de l'OMS invitent à les remplacer progressivement par des vaccins tétravalents, composés de deux souches de virus A et de deux souches de virus B.

Tirant les conclusions de cette réorientation des politiques de prévention vaccinale, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont d'ores-et-déjà fait part de leur intention de ne plus commercialiser à l'avenir que des vaccins tétravalents contre la grippe saisonnière. Parallèlement, trois laboratoires pharmaceutiques (laboratoire Sanofi pour VAXIGRIP TETRA®, GSK POUR FLUARIX TETRA®, Mylan pour INFLUVAC TETRA®) ont formulé leur intention de fournir des vaccins antigrippe à la France pour la campagne 2018/2019.

Les discussions relatives aux tarifs et à l'approvisionnement des vaccins se déroulent un an avant les campagnes vaccinales, en raison des délais très longs de fabrication et de la planification industrielle au niveau mondial. Ces délais contraints impliquent de conclure les négociations relatives à la campagne 2018-2019 cet automne.

Monsieur Dominique Maigne  
Directeur de la HAS  
Haute Autorité de Santé  
5, avenue du stade de France  
93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Afin que la France ait les meilleures chances de couvrir les besoins de sa population en vaccins antigrippe, il est hautement souhaitable que le marché français soit approvisionné avec plusieurs vaccins. A ce jour, les procédures d'inscription au remboursement sont en cours avec :

- FLUARIX TETRA® des laboratoires GSK qui dispose déjà d'un avis de la Commission de la transparence (CT).
- VAXIGRIP TETRA® du laboratoire Sanofi dont l'examen est programmé le 26/09 en Commission technique des vaccinations (CTV) et le 27/09 en CT.
- INFLUVAC TETRA® du laboratoire Mylan qui vient de recevoir son AMM. Le laboratoire a été encouragé à déposer un dossier de demande d'inscription en CT et en CTV.

Il est nécessaire que ces 2 derniers vaccins puissent disposer d'un avis de la HAS dans les meilleurs délais, idéalement pour le mois d'octobre. Ainsi, la parution au journal officiel des prix pourra avoir lieu fin octobre et le passage des commandes de la France au début du mois de novembre.

C'est pourquoi, je vous serais reconnaissant de bien vouloir mettre en œuvre toutes les procédures à votre disposition afin que le CEPS puisse disposer de l'avis de la HAS, notamment pour VAXIGRIP TETRA® et INFLUVAC TETRA®, le plus tôt possible pour que la publication des prix puisse être réalisée dans des délais compatibles avec les procédures d'approvisionnement habituelles.

Je suis à votre disposition pour échanger sur le sujet.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'assurance de ma considération distinguée.

La Directrice Générale Adjointe  
de la Santé,  
  
Anne-Claire AMPROU

## **Annexe 2. Méthode de travail**

Ce travail a été coordonné par Mmes Delphine CHAVALADE 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 INFLUVAC TETRA soumises par le laboratoire Mylan.

Le présent document a fait l'objet d'un examen par la CTV le 21 novembre 2017 et d'une validation par le Collège de la HAS le 13 décembre 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. Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA .....	9
Tableau 2. Etude IFQ3001 : non-infériorité – Rapports MGTQIV/MGTTIV, 22 jours post-vaccination (analyse principale – population PP) .....	11
Tableau 3. Supériorité - Rapports MGTQIV/MGTTIV, 22 jours post-vaccination (population FA).....	12
Tableau 4. Etude IFQ3001 : taux de séroconversion obtenus après vaccination avec INFLUVAC TETRA (population FA) .....	12

## 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](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](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/](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](http://www.has-sante.fr)