

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 avril 2013

OPTAFLU, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal (antigène de surface, inactivé, préparé à partir de cultures cellulaires)

B/1 seringue LuerLock (CIP : en 34009 221 756 0 7)

B/1 seringue et 1 aiguille (CIP : en 34009 221 753 1 7)

Laboratoire NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS S.A.S

DCI	Antigènes de surface du virus de la grippe, inactivés, des souches suivantes : • A/California/7/2009 pdm09 (H1N1) - souche analogue utilisée : A/Brisbane/10/2010 type sauvage : 15 microgrammes HA • A/Victoria/361/2011 (H3N2) - souche analogue utilisée : A/Victoria/361/2011, IVR-165 : 15 microgrammes HA • B/Wisconsin/1/2010 - souche analogue utilisée : B/Wisconsin/1/2010 type sauvage : 15 microgrammes HA
Code ATC (année)	J07BB02 (Vaccin grippal inactivé)
Motif de l'examen:	Inscription
Liste(s) concernée(s)	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« Prévention de la grippe chez l'adulte, en particulier chez les sujets qui présentent un risque accru de complications associées. »

SMR	Le service médical rendu par OPTAFLU est important.
ASMR	Au vu des données disponibles, la Commission de la transparence considère que le vaccin OPTAFLU n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prévention de la grippe dans les populations de plus de 18 ans et recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.
Place dans la stratégie thérapeutique	Selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique, « le vaccin OPTAFLU doit être utilisé dans le cadre de son AMM (à partir de l'âge de 18 ans) chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en cours. De par son mode de production, ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides ». Cependant, ces allergies concernent majoritairement des enfants qui ne sont, à ce jour, pas éligibles à ce vaccin. En dehors des sujets allergiques à ces protéines ou aux aminosides, il n'y a pas lieu d'utiliser préférentiellement OPTAFLU par rapport aux autres vaccins grippaux actuellement disponibles.
Recommandations	La Commission regrette que ce vaccin n'ait pas fait l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux. Par ailleurs, elle souhaite insister sur la nécessité d'une revaccination annuelle contre la grippe saisonnière.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	Date initiale (procédure centralisée) : 01 juin 2007 Plan de gestion des risques mis à jour en mai 2011
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament soumis à prescription médicale

Classification ATC	2012	
	J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
	J07	Vaccins
	J07B	Vaccins viraux
	J07BB	Vaccins antigrippaux
	J07BB02	Grippe, inactivé, virus fragmenté ou antigène de surface

02 CONTEXTE

► Demande de première inscription de la spécialité OPTAFLU sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

► OPTAFLU est un **vaccin grippal trivalent (H/1N1, H/3N2, B/)** inactivé à antigènes de surface indiqué dans la prévention de la grippe saisonnière chez l'adulte. A la différence des vaccins contre la grippe saisonnière actuellement disponibles en France, fabriqués sur œufs embryonnés de poules, ce vaccin est préparé à partir de cultures cellulaires MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney cells*).

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« Prévention de la grippe chez l'adulte, en particulier chez les sujets qui présentent un risque accru de complications associées.

L'utilisation d'OPTAFLU doit être fondée sur les recommandations officielles. »

04 POSOLOGIE

Posologie

Chez l'adulte âgé de plus de 18 ans :

Une dose de 0,5 ml

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité d'OPTAFLU chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Par conséquent, l'utilisation d'OPTAFLU n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents.

Mode d'administration

Le vaccin doit être injecté par voie intramusculaire dans le muscle deltoïde.

05 CONTRE-INDICATIONS

« Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.
La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë. »

06 BESOIN THERAPEUTIQUE

La grippe est une infection virale aiguë contagieuse. Des complications parfois graves peuvent survenir en particulier aux âges extrêmes de la vie et chez les sujets fragilisés par certaines pathologies sous-jacentes (respiratoires, cardio-vasculaires, rénales, diabète...).

La prévention par la vaccination reste le principal moyen de lutte contre la grippe saisonnière. Elle est fondée sur l'utilisation de vaccins trivalents composés chaque année de trois souches de virus différentes : l'une de sous-type A(H1N1), l'autre de sous-type A(H3N2) et la troisième de type B.

Les vaccins grippaux actuellement commercialisés sont préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés ; il en existe deux types :

- les vaccins trivalents inactivés injectables, composés soit d'antigènes de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté : indiqués chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 6 mois (vaccins par voie intramusculaire) à l'exception du vaccin injectable par voie intradermique qui ne peut être utilisé qu'à partir de 60 ans ;
- le vaccin trivalent vivant atténué : le seul disponible en France est FLUENZ, administré par voie intranasale, indiqué chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans.

De part leur procédé de fabrication, tous ces vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux protéines de l'œuf et à certains antibiotiques (aminoside variable selon le vaccin).

OPTAFLU est indiqué dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes à partir de 18 ans. Il se distingue des autres vaccins grippaux par son mode de production, à partir de lignées cellulaires MDCK. Il peut ainsi être administré aux personnes allergiques aux protéines de l'œuf et de poulet, et à certains antibiotiques. Par ailleurs, ce procédé permet de s'affranchir d'un éventuel problème de disponibilités d'œufs embryonnés de poule nécessaires pour la fabrication des vaccins grippaux actuellement disponibles.

07 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

07.1 Médicaments

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis de la CT	SMR	ASMR (Libellé)	Pris en charge
AGRIPPAL (vaccin grippal inactivé, antigènes de surface) NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS SRL	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. Indiqués chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois.	07.05.2003	important	ASMR V par rapport aux autres vaccins grippaux sans adjuvant d'immunité.	Oui
INFLUVAC (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) ABBOTT PRODUCTS SAS		07.07.1999	important		Oui
FLUARIX (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE		07.07.1999	important		Oui
IMMUGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) PIERRE FABRE MEDICAMENT		07.07.1999	important		Oui
MUTAGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR MSD		07.07.1999	important		Oui
VAXIGRIP (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR		07.07.1999	important		Oui
INTANZA 9 µg* - Voie ID (Vaccin grippal inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR MSD * INTANZA 15 µg n'est pas commercialisé	Prévention de la grippe chez les adultes jusqu'à l'âge de 59 ans, en particulier chez ceux qui présentent un risque élevé de complications associées.	21.09.2011	important	ASMR V dans la prévention de la grippe dans les populations de plus de 60 ans et recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.	Non
FLUENZ - Voie intranasale (vaccin grippal vivant atténué, nasal) ASTRAZENECA	Prévention de la grippe chez les sujets âgés de 24 mois à moins de 18 ans.	18.07.2012	important	ASMR V dans la prévention de la grippe par rapport aux vaccins grippaux inactivés administrés par voie injectable.	Uniquement disponible aux Collectivités

07.2 Autres technologies de santé

Sans objet.

► Conclusion

Les comparateurs cités sont tous cliniquement pertinents.

08 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT A L'INTERNATIONAL

► AMM à l'étranger :

Pays	AMM	
	Date	Population(s) Celle de l'AMM ou restreinte
Tous les pays de l'Union Européenne	1er juin 2007	Même indication pour tous les pays
Etats-Unis (sous le nom FLUCELVAX)	novembre 2012	Même indication

► Prise en charge à l'étranger :

Pays	Prise en charge		
	Date de début de prise en charge	Oui/Non/Evaluation en cours	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne		oui	Celles de l'AMM
Grande Bretagne	2007	oui	Celles de l'AMM

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les données d'immunogénicité et de tolérance d'OPTAFLU issues des études suivantes :

- 3 études cliniques contrôlées de phase III, OPTAFLU versus le vaccin trivalent inactivé préparé à partir d'œufs embryonnés de poule AGRIPPAL, réalisées chez des sujets âgés de 18 à 92 ans (étude pivot V58P4 et son extension V58P4E1) et de 18 à 60 ans (étude V58P9) ;
- 2 études cliniques de support de phase I/II : études V58P1 et V58P2. Ces études ne seront pas détaillées dans cet avis.

Le laboratoire a également présenté les données d'efficacité protectrice issues d'une étude de phase III post-AMM (V58P13) ayant évalué OPTAFLU et AGRIPPAL versus placebo, chez des sujets âgés de 18 à 49 ans.

09.1 Données d'immunogénicité

9.1.1 Méthodologies des études

9.1.1.1 Critères d'évaluation de la réponse immunitaire

Les études cliniques de phase III réalisées dans le cadre de l'enregistrement européen avaient pour critère principal de jugement l'immunogénicité, évaluée pour chaque souche selon les critères prédéfinis de l'Agence européenne des médicaments¹ (EMA) pour l'évaluation des vaccins grippaux. Ces critères sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1. Critères de l'EMA pour évaluer l'immunogénicité des vaccins antigrippaux

	Adultes (18 - 60 ans)	Sujets âgés (≥ 61 ans)
Taux de séroprotection ^a à J21 post-vaccination	> 70 %	> 60 %
Rapport des moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps entre la pré- et la post-vaccination	> 2,5	> 2,0
Taux de séroconversion ^b ou augmentation significative du titre ^c à J21 post-vaccination	> 40 %	> 30 %

^a Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est ≥ 40

^b Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 40 (technique IHA).

^c Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination > 0, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4 entre les périodes de pré- et post-vaccination (technique IHA).

Pour l'étude pivot de phase III (V58P4), l'immunogénicité était démontrée si ces trois critères étaient atteints pour chacune des souches virales². Pour les autres études de phase III (V58P4E1 et V58P9) l'immunogénicité était démontrée si, pour chaque souche, un seul de ces trois critères était atteint.

La technique utilisée pour le titrage des anticorps était l'inhibition de l'hémagglutination (IHA), technique recommandée par l'EMA pour l'évaluation des vaccins préparés à partir de cultures cellulaires.

¹ 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.

² Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Cell culture inactivated influenzae vaccines. Annex to Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/2490/00. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). 17 janvier 2002.

L'évaluation de la réponse vaccinale était faite à partir des titrages en anticorps à J0, jour de la vaccination, et à J21 post-vaccination. Tous les patients ont reçu une dose unique de vaccin par voie intramusculaire à J0.

9.1.1.2 Caractéristiques des sujets à l'inclusion

Les sujets inclus dans ces études devaient être âgés de 18 ans ou plus et en bonne santé sur la base de leur histoire médicale, d'un examen physique et du jugement clinique.

Parmi les critères de non-inclusion figuraient :

- Allergie à l'œuf ou aux protéines de l'œuf ;
- Sujets atteints d'une pathologie grave telle que cancer, maladie auto-immune (dont polyarthrite rhumatoïde), diabète compliqué, BPCO nécessitant une oxygénothérapie, affection hépatique ou rénale et insuffisance cardiaque ;
- Déficience du système immunitaire connue ou suspectée ;
- Grossesse et allaitement.

9.1.2 Etude V58P4

L'étude pivot de phase III V58P4, contrôlée versus le vaccin trivalent inactivé AGRIPPAL, randomisée (1 :1), en simple-aveugle, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité du vaccin OPTAFLU, fabriqué à partir de cultures cellulaires, et du vaccin AGRIPPAL, préparé à partir d'œufs de poule embryonnés.

L'objectif secondaire était de démontrer la non-infériorité de OPTAFLU par rapport à AGRIPPAL en termes d'immunogénicité, selon les trois critères prédéfinis par l'EMA.

Les bornes de non-infériorité retenues ont été :

- Différence entre les rapports des MGT entre J0 et J21 : 0,5 ;
- Pour les taux de séroprotection et séroconversion/augmentation significative des titres en anticorps : -10%.

Résultats : Au total 2654 sujets ont été inclus dans cette étude, dont 2640 retenus dans la population per-protocole (PP) et randomisés dans l'un des deux groupes de traitement :

- OPTAFLU, n=1322
- AGRIPPAL, n=1 318.

Les patients inclus étaient stratifiés en fonction de leur âge : adultes de 18 à 60 ans et sujets âgés de 61 ans et plus. A l'inclusion, l'âge moyen et le pourcentage de sujets ayant déjà été vaccinés par un vaccin grippal étaient similaires dans les deux groupes de traitement (cf. tableau 2).

Tableau 2. Etude V58P4 : caractéristiques des patients à l'inclusion - Population PP.

	Adultes (18 – 60 ans)		Sujets âgés (≥ 61 ans)	
	OPTAFLU	AGRIPPAL	OPTAFLU	AGRIPPAL
n	650	644	672	674
Age moyen (ans) (min–max)	38,7 (18-60)	38,3 (18–60)	69,1 (61–92)	68,0 (61–90)
Antécédent de vaccination grippale (%)	38	42	59	59

Les résultats d'immunogénicité sont présentés dans le tableau 3.

Tableau 3. Etude V58P4 : résultats d'immunogénicité à J21, selon les critères prédéfinis de l'EMA - Population PP.

	A/H3N2		A/H1N1		B	
	OPTAFLU	AGRIPPAL	OPTAFLU	AGRIPPAL	OPTAFLU	AGRIPPAL
Adultes (18 – 60 ans)	n=650	n=644	n=650	n=644	n=650	n=644
Taux de séroprotection à J21 [IC _{95%}]	98 % [97 ; 99]	98 % [97 ; 99]	86 % [83 ; 88]	86 % [83 ; 89]	83 % [80 ; 86]	82 % [79 ; 85]
Borne inférieure de l'IC _{95%} de la différence des taux	-1%		-4%		-3 %	
Rapport MGT_{J21} / MGT_{J0} [IC _{95%}]	4,9 [4,4 ; 5,3]	5,5 [5,0 ; 6,1]	7,6 [6,9 ; 8,5]	7,1 [6,4 ; 7,9]	10,0 [9,1 ; 11,0]	8,8 [8,0 ; 9,6]
Borne inférieure de l'IC _{95%} de la différence des taux	0,77		0,92		1	
Taux de séroconversion ou augmentation significative du titre à J21	58 [54 ; 62]	62 [58 ; 66]	63 [59 ; 67]	64 [60 ; 67]	78 [75 ; 81]	73 [70 ; 77]
Borne inférieure de l'IC _{95%} de la différence des taux	-9%		-6%		0%	
Sujets âgés	n=672	n=674	n=672	n=674	n=672	n=674
Taux de séroprotection à J21 [IC _{95%}]	97 [96 ; 98]	98 [96 ; 99]	76 [72 ; 79]	74 [71 ; 78]	84 [81 ; 87]	79 [76 ; 82]
Borne inférieure de l'IC _{95%} de la différence des taux	-2%		-3%		1%	
Rapport MGT_{J21} / MGT_{J0} [IC _{95%}]	5,9 [5,4 ; 6,5]	6,5 [5,9 ; 7,2]	4,6 [4,2 ; 5,1]	4,6 [4,2 ; 5,1]	9,6 [8,8 ; 11]	7,8 [7,1 ; 8,6]
Borne inférieure de l'IC _{95%} de la différence des taux	0,79		0,87		1,08	
Taux de séroconversion ou augmentation significative du titre à J21	65 [61 ; 68]	62 [59 ; 66]	48 [44 ; 52]	47 [44 ; 51]	76 [72 ; 79]	67 [64 ; 71]
Borne inférieure de l'IC ₉₅ de la différence de taux	-3%		-5%		4%	

Dans le groupe OPTAFLU les seuils des trois critères d'évaluation prédéfinis par l'EMA ont été atteints pour chacune des 3 souches vaccinales, à la fois chez les sujets de 18 à 60 ans et ceux âgés de 61 ans et plus.

La non-infériorité d'OPTAFLU par rapport au vaccin AGRIPPAL a été établie sur les 3 critères de l'EMA et pour les deux tranches d'âge.

Une analyse en sous-groupes a été réalisée chez des sujets présentant des comorbidités (antécédents d'au moins deux pathologies du système circulatoire ou antécédents d'au moins deux pathologies parmi les termes suivants : système circulatoire, systèmes endocrine, nutritionnel, métabolique et immunitaire, système respiratoire, système digestif, système génitourinaire, maladies infectieuses et parasitaires). Ces données n'ont pas été détaillées dans le dossier, cependant les seuils définis par l'EMA ont tous été atteints pour chaque souche et pour chaque classe d'âge.

9.1.3 Etude V58P4E1 : extension de l'étude V58P4

Cette étude de phase III randomisée (1 :1) en simple-aveugle a évalué l'immunogénicité des vaccins OPTAFLU et AGRIPPAL chez des sujets âgés de 18 à 86 ans, environ 12 mois après la vaccination reçue au cours de l'étude V58P4.

Résultats : Au total 483 sujets parmi ceux ayant terminé l'étude V58P4 ont été retenus dans la population PP et randomisés dans l'un des deux groupes de traitement, avec stratification sur leur âge :

- OPTAFLU, n=242, dont 120 dans le groupe 18-60 ans et 122 dans le groupe ≥ 61ans ;
- AGRIPPAL, n=241, dont 119 dans le groupe 18-60 ans et 122 dans le groupe ≥ 61ans.

Pour la souche A/H3N2, les seuils définis par l'EMA ont été atteints pour les 3 critères d'intérêt dans le groupe OPTAFLU, aussi bien chez les sujets adultes que chez les sujets âgés, quel que soit le vaccin administré la saison antérieure. A noter que cette souche n'était pas présente dans le vaccin administré l'année précédente.

Concernant les souches A/H1N1 et A/H3N2, déjà présentes dans les vaccins administrés l'année précédente, seuls les taux de séroprotection ont été atteints quel que soit le vaccin utilisé l'année précédente et la tranche d'âge des patients.

Les données détaillées sont présentées dans les tableaux 4 à 6 ci-dessous.

Tableau 4. Etude V58P4E1 : résultats d'immunogénicité pour la souche A/H3N2 – Population PP.

Vaccin reçu étude V58P4E1 Vaccin reçu étude V58P4	OPTAFLU OPTAFLU	AGRIPPAL OPTAFLU	OPTAFLU	OPTAFLU AGRIPPAL	AGRIPPAL AGRIPPAL	AGRIPPAL
Adultes	n=60	n=60	N=120	n=60	n=59	N=119
Taux de séroprotection, % IC ₉₅	82 [70 ; 90]	83 [71 ; 92]	83 [75 ; 89]	83 [71 ; 92]	69 [56 ; 81]	76 [68 ; 84]
Rapport des MGT IC ₉₅	8,2 [6,4 ; 10,0]	6,1 [4,8 ; 7,8]	7,1 [5,9 ; 8,4]	4,4 [3,4 ; 5,6]	3,2 [2,5 ; 4,2]	3,8 [3,2 ; 4,5]
Taux de séroconversion ou augmentation significative, % IC ₉₅	72 [59 ; 83]	67 [53 ; 78]	69 [60 ; 77]	63 [50 ; 75]	49 [36 ; 63]	56 [47 ; 65]
Sujets âgés	n=61	n=61	N =122	n=61	n=61	N =122
Taux de séroprotection, % IC ₉₅	93 [84 ; 98]	85 [74 ; 93]	89 [82 ; 94]	87 [76 ; 94]	85 [74 ; 93]	86 [79 ; 92]
Rapport des MGT IC ₉₅	8,3 [6,4 ; 11,0]	8,2 [6,3 ; 11,0]	8,2 [6,9 ; 9,9]	5,9 [4,6 ; 7,6]	5,3 [4,1 ; 6,9]	5,6 [4,7 ; 6,7]
Taux de séroconversion ou augmentation significative, % IC ₉₅	77 [65 ; 87]	80 [68 ; 89]	79 [70 ; 86]	74 [61 ; 84]	70 [57 ; 81]	72 [63 ; 80]

Tableau 5. Etude V58P4E1 : résultats d'immunogénicité pour la souche A/H1N1 – Population PP.

Vaccin reçu étude V58P4E1 Vaccin reçu étude V58P4	OPTAFLU OPTAFLU	AGRIPPAL OPTAFLU	OPTAFLU	OPTAFLU AGRIPPAL	AGRIPPAL AGRIPPAL	AGRIPPAL
Adultes	n=60	n=60	N=120	n=60	n=59	N =119
Taux de séroprotection, % IC ₉₅	88 [77 ; 95]	95 [86 ; 99]	92 [85 ; 96]	87 [75 ; 94]	81 [69 ; 90]	84 [76 ; 90]
Rapport des MGT IC ₉₅	1,8 [1,5 ; 2,2]	2,3 [1,9 ; 2,8]	2,0 [1,8 ; 2,3]	1,9 [1,6 ; 2,3]	1,8 [1,5 ; 2,2]	1,9 [1,7 ; 2,2]
Taux de séroconversion ou augmentation significative, % IC ₉₅	13 [6 ; 25]	22 [12 ; 34]	18 [11 ; 25]	25 [15 ; 38]	15 [7 ; 27]	24 [13 ; 29]
Sujets âgés	n=61	n=61	N =122	n=61	n=61	N =122
Taux de séroprotection, % IC ₉₅	74 [61 ; 84]	82 [70 ; 91]	78 [69 ; 85]	77 [65 ; 87]	64 [51 ; 76]	70 [62 ; 78]
Rapport des MGT IC ₉₅	1,9 [1,6 ; 2,4]	2,2 [1,8 ; 2,7]	2,1 [1,8 ; 2,4]	2,3 [1,9 ; 2,8]	1,9 [1,6 ; 2,4]	2,1 [1,8 ; 2,4]
Taux de séroconversion ou augmentation significative, % IC ₉₅	18 [9 ; 30]	28 [17 ; 41]	23 [16 ; 31]	25 [14 ; 37]	20 [11 ; 32]	22 [15 ; 31]

Tableau 6. Etude V58P4E1 : résultats d'immunogénicité pour la souche B – Population PP.

Vaccin reçu étude V58P4E1 Vaccin reçu étude V58P4	OPTAFLU OPTAFLU	AGRIPPAL OPTAFLU	OPTAFLU	OPTAFLU AGRIPPAL	AGRIPPAL AGRIPPAL	AGRIPPAL
Adultes	n=60	n=60	N =120	n=60	n=59	N =119
Taux de séroprotection, % IC ₉₅	78 [66 ; 88]	80 [68 ; 89]	79 [71 ; 86]	82 [70 ; 90]	75 [62 ; 85]	78 [70 ; 85]
Rapport des MGT IC ₉₅	2,2 [1,8 ; 2,7]	2,5 [2,0 ; 3,0]	2,3 [2,0 ; 2,7]	2,3 [1,9 ; 2,8]	1,7 [1,3 ; 2,0]	1,9 [1,7 ; 2,3]
Taux de séroconversion ou augmentation significative, % IC ₉₅	23 [13 ; 36]	25 [15 ; 38]	24 [17 ; 33]	27 [16 ; 40]	15 [7 ; 27]	21 [14 ; 29]
Sujets âgés	n=61	n=61	N =122	n=61	n=61	N =122
Taux de séroprotection, % IC ₉₅	80 [68 ; 89]	85 [74 ; 93]	83 [75 ; 89]	84 [72 ; 92]	75 [63 ; 86]	80 [71 ; 86]
Rapport des MGT IC ₉₅	2,1 [1,7 ; 2,5]	2,5 [2,1 ; 3,0]	2,3 [2,0 ; 2,6]	2,6 [2,0 ; 2,8]	2,0 [1,7 ; 2,4]	2,2 [1,9 ; 2,5]
Taux de séroconversion ou augmentation significative, % IC ₉₅	20 [11 ; 32]	33 [21 ; 46]	26 [19 ; 35]	30 [19 ; 43]	13 [6 ; 24]	21 [14 ; 30]

9.1.4 Etude V58P9

Cette étude support de phase III randomisée (2 :2 :2 :1) en simple-aveugle, a évalué l'immunogénicité de 3 lots de vaccins OPTAFLU et d'un lot de vaccins AGRIPPAL chez des sujets de 18 à 60 ans.

Résultats : Au total 1 185 sujets ont été retenus dans la population PP et randomisés dans l'un des quatre groupes de traitement, 1 017 ont reçu OPTAFLU et 168 AGRIPPAL.

Les seuils définis par l'EMA pour les 3 critères d'intérêt ont tous été atteints dans chacun des groupes de traitement. Selon le lot de vaccin et la souche vaccinale, les taux de séroprotection obtenus avec OPTAFLU ont été en moyenne de 81 à 94%, les ratios des MGT après/avant

vaccination de 6,8 à 15,0 et les taux de séroprotection ou d'augmentation significative des titres de 69 à 82%.

9.1.5 Persistance des anticorps (données issues de l'EPAR)

D'après les résultats de l'étude V58P9, six mois après la vaccination par OPTAFLU les taux de séroprotection vis-à-vis des souches A/H1N1 et H/H3N2 sont restés supérieurs à 70%. Vis-à-vis de la souche B, le taux de séroprotection a été inférieur à ce seuil.

Douze mois après la vaccination dans le cadre de l'étude V58P4, environ la moitié des sujets avait un taux d'anticorps atteignant le seuil prédéfini de séroprotection (titre d'IHA ≥ 40).

09.2 Données d'efficacité protectrice

Une étude post-AMM publiée³ (V58P13) a été présentée par le laboratoire. Elle avait pour objectif principal de comparer l'efficacité protectrice du vaccin OPTAFLU et du vaccin AGRIPPAL au placebo, chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 49 ans.

Méthodologie : étude randomisée, en simple aveugle, contrôlée versus placebo.

Le critère principal de jugement était l'efficacité du vaccin sur l'incidence des cas de grippe confirmés virologiquement et dus à des souches apparentées aux souches vaccinales.

Parmi les critères secondaires figuraient :

- l'efficacité du vaccin sur l'incidence des cas de grippe confirmés par culture virale quelle que soit la souche, antigéniquement apparentée ou non à celles du vaccin ;
- l'efficacité du vaccin sur la réduction du nombre d'événements liés à la grippe tels que jours d'alitement, consultations médicales ambulatoires et hospitalières, nombre de jours perdus pour mener des activités quotidiennes ;

Aucun test statistique n'était prévu afin de comparer l'efficacité d'OPTAFLU à celle d'AGRIPPAL.

Parmi les critères d'inclusion : adultes âgés de 18 à 49 ans, en bonne santé sur la base de leur histoire médicale, d'un examen physique et du jugement clinique.

Parmi les critères de non-inclusion : hypersensibilité à l'œuf ou protéines de l'œuf et de poulet, vaccination grippale dans les 6 mois précédents l'inclusion, affection médicale pour laquelle la vaccination grippale est recommandée par le Comité consultatif sur la vaccination (ACIP) des Etats-Unis incluant notamment les affections chroniques pulmonaires ou cardiaques (dont l'asthme), les maladies métaboliques chroniques (dont le diabète), altération de la fonction rénale, hémoglobinopathies, déficit du système immunitaire ou traitement immunosuppresseur.

Résultats :

Au total, 11 404 sujets ont été inclus et randomisés (1 :1 :1) dans l'un des trois groupes de traitement suivants :

- OPTAFLU, 1 dose, n=3 828,
- AGRIPPAL, 1 dose, n=3 676,
- placebo, 1 dose, n=3 900.

L'incidence de la grippe liée à des souches virales apparentées aux souches vaccinales a été de 0,19% (7/3776) dans le groupe OPTAFLU et de 0,25% (9/3638) dans le groupe AGRIPPAL, versus 1,15% (44/3843) dans le groupe placebo, soit une efficacité d'OPTAFLU de 83,8% par rapport au placebo ($p<0,01$). L'efficacité d'AGRIPPAL par rapport au placebo a été de 78,4% ($p<0,01$), soit une différence de -5,4% par rapport à OPTAFLU.

L'efficacité n'a pu être évaluée pour le sous-type A/H3N2 en raison d'un trop faible nombre de cas.

Par ailleurs, l'incidence de la grippe liée à tout type de souches virales, apparentées ou non aux souches vaccinales, a été de 1,11% (42/3776) dans le groupe OPTAFLU et de 1,35% (49/3638) dans le groupe AGRIPPAL, versus 3,64% (140/3843) dans le groupe placebo, soit une efficacité d'OPTAFLU de 69,5% par rapport au placebo ($p<0,01$). L'efficacité d'AGRIPPAL par rapport au placebo a été de 63,0% ($p<0,01$), soit une différence de -6,5% par rapport à OPTAFLU.

Les résultats sur les critères d'efficacité sont présentés dans le tableau 7 ci-dessous.

³ Frey S, Vesikari T, Szymczakiewicz-Multanowska A, et al. Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. Clin Infect Dis. 2010;51(9):997-1004.

Tableau 7. Etude V58P13 : résultats d'efficacité protectrice des vaccins OPTAFLU et AGRIPPAL comparés au placebo, vis-à-vis de cas de grippe confirmée par culture virale – Population PP.

	n (%) cas de grippe			Efficacité (%) (Limite inférieure IC _{97,5})		p	
	OPTAFLU n=3 776	AGRIPPAL n=3 638	Placebo n=3 843	OPTAFLU vs placebo	AGRIPPAL vs placebo	OPTAFLU vs placebo	AGRIPPAL vs placebo
Souches contenues dans le vaccin (Critère principal)							
Toutes souches	7 (0,19%)	9 (0,25%)	44 (1,15%)	83,8% (61,0%)	78,4% (52,1%)	<0,01	0,004
A/H1N1	5 (0,13%)	8 (0,22%)	43 (1,12%)	88,2% (67,4%)	80,3% (54,7%)	<0,01	0,002
A/H3N2	2 (0,05%)	1 (0,03%)	0 (0%)	NA	NA	0,99	0,99
B	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,03%)	100%	100%	0,394	0,400
Toutes souches confondues (critère secondaire)							
Toutes souches	42 (1,11%)	49 (1,35%)	140 (3,64%)	69,5% (55,0%)	63,0% (46,7%)	<0,01	0,003
A/H1N1	6 (0,16%)	10 (0,27%)	57 (1,48%)	89,3% (73,0%)	81,5% (60,9%)	<0,01	<0,01
A/H3N2	6 (0,16%)	12 (0,33%)	25 (0,65%)	75,6% (35,1%)	49,3% (-9,0%)	0,040	0,53
B	30 (0,79%)	27 (0,74%)	61 (1,59%)	49,9% (18,2%)	53,2% (22,2%)	0,37	0,26
Souches non apparentées aux souches vaccinales							
Toutes souches	30 (0,79%)	29 (0,80%)	74 (1,93%)	58,7% (33,5%)	58,6% (32,9%)	0,78	0,085
A/H1N1	1 (0,03%)	0 (0%)	8 (0,21%)	87,3% (4,6%)	100% (33,9%)	0,104	0,033
A/H3N2	0 (0%)	2 (0,05%)	8 (0,21%)	100% (36,3%)	73,6% (-30,1%)	0,030	0,265
B	29 (0,77%)	27 (0,74%)	59 (1,54%)	50,0% (17,5%)	51,7% (19,4%)	0,376	0,319

L'impact de chacun des vaccins sur le nombre de jours d'alitement, de consultations médicales ambulatoires et hospitalières et du nombre de jours perdus pour mener des activités quotidiennes est présenté dans le tableau 8 ci-dessous.

Parmi les sujets avec une grippe confirmée par culture virologique, il n'a pas été montré de différence sur l'incidence de ces événements entre le groupe OPTAFLU et le groupe placebo.

Tableau 8. Etude V58P13 : résultats d'efficacité des vaccins OPTAFLU et AGRIPPAL sur les événements liés à la grippe – Population PP.

Uniquement les sujets avec grippe confirmée par culture virologique	OPTAFLU n=41	AGRIPPAL n=49	Placebo n=134	OPTAFLU vs placebo	AGRIPPAL vs placebo
Jours d'alitement	3,9 ± 2,62	2,9 ± 1,98	3,4 ± 2,4	NS	NS
Nombre de consultations médicales	0,8 ± 0,92	0,6 ± 1,00	0,8 ± 1,16	NS	NS
Jours ne permettant pas de mener des activités quotidiennes usuelles	5,1 ± 3,41	4,0 ± 3,40	4,6 ± 3,45	NS	NS
Tous les sujets	OPTAFLU n=3 775	AGRIPPAL n=3 638	Placebo n=3 837	OPTAFLU vs placebo	AGRIPPAL vs placebo
Jours d'alitement	0,04 ± 0,496	0,04 ± 0,404	0,12 ± 0,777	p<0,001	p<0,001
Nombre de consultations médicales	0,01 ± 0,138	0,01 ± 0,134	0,03 ± 0,262	p<0,001	p<0,001
Jours ne permettant pas de mener des activités quotidiennes usuelles	0,06 ± 0,635	0,05 ± 0,605	0,16 ± 1,066	p<0,001	p<0,001

09.3 Tolérance/Effets indésirables

9.3.1 Données issues du développement clinique

Dans le cadre du développement clinique, la tolérance et la réactogénicité d'OPTAFLU a été évaluée chez 2 366 adultes âgés de 18 à 60 ans et 1 073 personnes âgées de 61 ans ou plus, pendant les 3 premières semaines suivant la vaccination. Les événements indésirables graves ont été recueillis au cours d'un suivi de six mois pour environ 3 100 sujets vaccinés.

Ces données de tolérance reposent principalement sur les études de phase III.

Etude pivot de phase III V58P4

Au cours de cette étude 1 330 sujets ont été exposés à OPTAFLU et 1 324 à AGRIPPAL, âgés de 18 à 92 ans.

Dans les deux tranches d'âge 18-60 ans et ≥ 61 ans, l'analyse des données a montré une fréquence similaire des événements indésirables (EI) locaux dans les deux groupes, excepté pour la douleur au site d'injection dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe OPTAFLU (entre 18 et 60 ans : 22% versus 17% ; chez les sujets de 61 ans et plus : 9% versus 5%). Les EI locaux les plus fréquents ont été la douleur au site d'injection et l'érythème.

Concernant les EI systémiques, leurs fréquences ont été comparables dans les deux groupes, quel que soit l'âge. Les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été les céphalées, les malaises et la fatigue.

Aucun EI grave lié à la vaccination n'a été rapporté au cours de l'essai.

Trois décès sont survenus parmi les sujets de plus de 60 ans, un dans le groupe OPTAFLU et deux dans le groupe AGRIPPAL, jugés sans lien avec la vaccination (intoxication au monoxyde de carbone, cancer pulmonaire et AVC/hypertension).

Etude de phase III V58P4E1

Au cours de cette phase d'extension de l'étude V58P4, 1 104 sujets ont été exposés à OPTAFLU et 1 131 à AGRIPPAL. Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'une seconde dose d'OPTAFLU ou d'AGRIPPAL au cours de la saison grippale suivante.

Dans les deux tranches d'âge 18-60 ans et ≥ 61 ans, l'analyse des données a montré une fréquence similaire des événements indésirables (EI) locaux dans les groupes OPTAFLU et AGRIPPAL quel que soit le vaccin reçu la saison précédente, excepté pour la douleur au site d'injection dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe OPTAFLU chez les adultes de 18 à 60 ans (22% versus 17%). Les EI locaux les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection et l'érythème.

La fréquence des EI systémiques a été comparable dans les deux groupes de traitement et dans les deux tranches d'âge évaluées. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées, les malaises et la fatigue.

Aucun EI grave ou décès en lien avec la vaccination n'a été rapporté au cours de l'essai.

Etude de phase III V58P9

Au cours de cette étude 1 028 sujets ont été exposés à OPTAFLU et 171 à AGRIPPAL, âgés de 18 à 60 ans.

L'analyse des données a montré une fréquence similaire des événements indésirables (EI) locaux dans les groupes OPTAFLU et AGRIPPAL (30% versus 28%), excepté pour la douleur au site d'injection dont la fréquence a été plus élevée dans le groupe OPTAFLU (12% versus 8%). Les EI locaux les plus fréquemment rapportés après la vaccination ont été l'érythème (20% versus 18%) et la douleur au site d'injection.

La fréquence des EI systémiques a été comparable dans les deux groupes de traitement, les plus fréquemment rapportés ayant été les céphalées (14% versus 12%), le malaise (13% versus 12%) et la fatigue (13% versus 11%).

Aucun EI grave ou décès en lien avec la vaccination n'a été rapporté au cours de l'essai.

Analyse des données groupées issues des essais cliniques

L'analyse groupée des données issues des études cliniques n'a pas montré de différence entre les vaccins OPTAFLU et AGRIPPAL concernant la fréquence des EI locaux et systémiques, à l'exception de la douleur au point d'injection plus fréquente avec le vaccin OPTAFLU. Les risques relatifs pondérés sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Risques relatifs des EI locaux et systémiques (analyse groupée des essais cliniques)

	Risque relatif (IC ₉₅)	
	Adultes	Sujets âgés
Douleur au site d'injection	1,28 ([1,11 ; 1,47])	1,42 ([1,09 ; 1,84])
Ecchymose	0,96 ([0,69 ; 1,32])	0,91 ([0,63 ; 1,31])
Erythème	0,93 ([0,79 ; 1,09])	1,04 ([0,82 ; 1,30])
Induration	0,93 ([0,75 ; 1,16])	1,15 ([0,83 ; 1,60])
Gonflement	0,91 ([0,68 ; 1,22])	1,02 ([0,68 ; 1,53])
Frissons	0,99 ([0,70 ; 1,40])	1,08 ([0,71 ; 1,64])
Malaise	1,01 ([0,82 ; 1,23])	1,04 ([0,82 ; 1,31])
Myalgie	0,92 ([0,71 ; 1,19])	1,06 ([0,78 ; 1,43])
Arthralgie	1,19 ([0,84 ; 1,70])	1,05 ([0,76 ; 1,44])
Céphalées	1,11 ([0,92 ; 1,33])	1,01 ([0,80 ; 1,29])
Sueurs	1,08 ([0,77 ; 1,52])	1,07 ([0,79 ; 1,46])
Fatigue	1,02 ([0,84 ; 1,25])	1,01 ([0,81 ; 1,27])
Fièvre	0,52 ([0,23 ; 1,17])	0,90 ([0,35 ; 2,35])

9.3.2 Données de l'étude post-AMM V58P13 (Frey et al.)

Au cours de l'étude randomisée post-AMM, un total de 11 382 sujet âgés de 18 à 49 ans ont été vaccinés soit par OPTAFLU (n=3 818), soit par le vaccin AGRIPPAL préparé sur œufs embryonnés (n=3 668), soit par un placebo (n=3 896).

La fréquence des EI a été globalement similaire dans les trois groupes de traitement. La plupart de ces événements ont été transitoires et rapportés dans les 2 jours suivant la vaccination. La majorité (≥ 99%) des EI était d'intensité légère à modérée.

La fréquence des EI locaux a été similaire entre les deux vaccins, à l'exception de la douleur au site d'injection qui a été plus fréquente dans le groupe OPTAFLU (30% dans le groupe OPTAFLU, 24% dans le groupe AGRIPPAL et 10% dans le groupe placebo). Les EI locaux les plus fréquemment rapportés ont été la douleur au site d'injection, l'érythème (13% dans chaque groupe de vaccin et 10% dans le groupe placebo).

Les EI systémiques les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (15% dans chaque groupe), la fatigue (environ 10% dans chaque groupe), la myalgie (12% dans le groupe OPTAFLU, 10% dans le groupe AGRIPPAL et 7% dans le groupe placebo) et les malaises (8%, 7% et 6%).

La fréquence des EI probablement liés au traitement a été de 1% à 2% au cours des 7 premiers jours post-vaccination et < 1% J8 et J23. Aucun n'a été rapporté au-delà de la troisième semaine de suivi.

Deux décès ont été observés dans le groupe OPTAFLU, un dans le groupe AGRIPPAL et un dans le groupe placebo, considérés comme non liés à la vaccination.

9.3.3 Plan de gestion des risques

Basé sur les données disponibles à ce jour, aucun risque important n'a été identifié au cours du développement non clinique et clinique du vaccin OPTAFLU. Le PGR prévoit le suivi des risques potentiels importants suivants :

- névrite,
- convulsion,
- réactions anaphylactiques,
- encéphalite,

- vascularite,
- syndrome de Guillain-Barré,
- démyélinisation,
- paralysie de Bell,
- thrombocytopénie immunitaire.

Sont considérées comme manquantes les données relatives :

- à la population pédiatrique des moins de 3 ans (une étude a déjà été réalisée chez les 3-17 ans, étude V58P12, dont les résultats ne sont pas encore disponibles),
- aux femmes enceintes,
- aux sujets avec des affections sous-jacentes et aux patients immunodéprimés.

09.4 Résumé & discussion

OPTAFLU est un vaccin grippal trivalent (H1N1, H3N2, B/) inactivé à antigènes de surface, indiqué dans la prévention de la grippe saisonnière chez l'adulte à partir de 18 ans. A la différence des vaccins contre la grippe saisonnière actuellement disponibles en France, fabriqués sur œufs embryonnés de poule, ce vaccin est préparé à partir de cultures cellulaires. Il peut donc être administré aux personnes allergiques aux protéines de l'œuf et à certains antibiotiques.

L'immunogénicité d'OPTAFLU a notamment été évaluée dans trois études cliniques de phase III (V58P4, V58PE1 et V58P9), chez l'adulte et la personne âgée. Dans chacune d'elle, OPTAFLU a satisfait aux 3 critères d'immunogénicité exigés par l'EMA dans l'évaluation des vaccins grippaux : taux de séroprotection post-vaccination, rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps entre la pré- et la post-vaccination et taux de séroconversion ou d'augmentation significative des titres post-vaccination.

Toutes ces études comportaient un bras AGRIPPAL, vaccin trivalent (H1N1, H3N2, B) inactivé fabriqué sur œufs embryonnés de poule, mais seule l'étude V58P4 prévoyait une comparaison entre les deux vaccins. Dans cette étude, réalisée chez des sujets âgés de 18 à 92 ans, la non-infériorité d'OPTAFLU par rapport à AGRIPPAL a été établie sur les 3 critères fixés par l'EMA, pour les 3 souches virales et dans les deux tranches d'âge (18 à 60 ans et ≥ 61 ans).

Dans une étude post-AMM ayant comparé OPTAFLU au placebo chez plus de 11 000 sujets âgés de 18 à 49 ans :

- l'incidence de la grippe liée à des souches virales apparentées aux souches vaccinales a été de 0,19% dans le groupe OPTAFLU versus 1,15% dans le groupe placebo, soit une efficacité d'OPTAFLU de 83,8% par rapport au placebo ($p < 0,01$).
- l'incidence de la grippe liée à l'ensemble des souches virales, apparentées ou non aux souches vaccinales, a été de 1,11% dans le groupe OPTAFLU versus 3,64% dans le groupe placebo ($p < 0,01$), soit une efficacité d'OPTAFLU de 69,5% par rapport au placebo
- l'efficacité d'OPTAFLU versus AGRIPPAL n'a pas été évaluée.

Les données chez les sujets ayant des co-morbidités sont limitées (un sous-groupe dans l'étude V58P4) et aucune étude spécifique n'a été réalisée dans cette population.

Globalement, le profil de tolérance systémique et local d'OPTAFLU est similaire à celui du vaccin comparateur AGRIPPAL fabriqué sur œufs de poule embryonnés, en dehors de la douleur au point d'injection plus fréquente avec OPTAFLU qu'avec AGRIPPAL.

D'après le plan de gestion des risques, aucun risque important n'a été identifié au cours du développement préclinique et clinique du vaccin OPTAFLU.

09.5 Programme d'études

D'après le laboratoire aucune étude clinique n'est en cours chez l'adulte.

OPTAFU étant actuellement réservé à l'adulte, un plan d'investigation pédiatrique est en cours de discussion avec les autorités européennes. Une étude a déjà été réalisée chez les enfants et adolescents de 3 à 17 ans (V58P12), dont les résultats ne sont pas encore disponibles. L'EMA a par ailleurs demandé au laboratoire que soit réalisée une étude chez les enfants de moins de 3 ans.

La FDA a également demandé qu'une étude soit réalisée en population pédiatrique, étude dont les résultats sont attendus au plus tôt fin 2014 (protocole en cours d'élaboration).

010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

010.1 Recommandations vaccinales contre la grippe saisonnière

Selon le calendrier vaccinal 2012⁴, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes :

- Les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- Les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ;
 - 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

⁴ Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2012 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique : BEH n°14-15 du 10 avril 2012.

immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;

- Les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- Les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- L'entourage familial 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 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).

La Commission rappelle que les professionnels de santé (excepté les libéraux) et autres professionnels en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère peuvent être pris en charge par leur employeur selon l'article R4426-6 du code du travail : « sur proposition du médecin du travail, l'employeur recommande aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées ».

010.2 Place d'OPTAFLU dans la stratégie vaccinale

Selon les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (avis relatif à OPTAFLU joint en annexe), « le vaccin OPTAFLU doit être utilisé dans le cadre de son AMM (actuellement à partir de l'âge de 18 ans) chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en cours. De par son mode de production, ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides ». Cependant, ces allergies concernent majoritairement des enfants qui ne sont, à ce jour, par éligible à ce vaccin.

En dehors des sujets allergiques à ces protéines ou aux aminosides, il n'y a pas lieu d'utiliser préférentiellement OPTAFLU par rapport aux autres vaccins grippaux actuellement disponibles.

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

011.1 Service Médical Rendu

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

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

▮ Le rapport efficacité/effet indésirables d'OPTAFLU est important.

▮ Il existe de nombreuses alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte de plus de 18 ans. OPTAFLU est le seul vaccin qui ne soit pas contre-indiqué chez les personnes allergiques aux protéines de l'œuf et de poulet, et à certains antibiotiques.

▮ Intérêt de santé publique :

La grippe est une maladie fréquente, contagieuse qui peut être grave pour certaines catégories de patients à risque (âge supérieur à 65 ans et/ou personnes atteintes de pathologies chroniques, femmes enceintes et sujets obèses notamment).

Sur la base des données historiques des épidémies grippales depuis 1984, le réseau Sentinelles estime qu'en moyenne, 2,5 millions de personnes seraient concernées chaque année en France métropolitaine. Pendant l'épidémie grippale 2011-2012, près de 1 450 000 personnes auraient consulté leur médecin généraliste pour un syndrome grippal, dont environ 1 100 000 cas attribuables à la grippe. Seuls 0,4% des cas rapportés ont été hospitalisés⁵. Les personnes âgées de 65 ans ou plus ont représenté près de 50% des hospitalisations pour grippe⁶. Le fardeau de santé publique de la grippe saisonnière, bien que variable chaque année en fonction des caractéristiques de l'épidémie, peut être qualifié de modéré.

Réduire le taux de morbi-mortalité de la grippe lors des épidémies constitue un besoin de santé publique. A ce titre, la vaccination constitue un outil de prévention efficace. L'amélioration du taux de couverture vaccinal contre la grippe saisonnière s'inscrit dans le cadre de priorités établies dans la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (objectif 39 : atteinte d'un taux minimum de 75% de couverture vaccinale dans tous les groupes cibles).

En France, les taux de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière estimés à partir des données de remboursement du régime général de l'Assurance maladie ont sensiblement diminué depuis le contexte de pandémie grippale de 2009. Chez les plus de 65 ans, ce taux a évolué de 63,3% en 2009 à 53,8% en 2010 et 54,0% en 2011. Les taux de couverture des autres groupes ciblés diminuent également dans toutes les classes d'âge : chez les moins de 10 ans, le taux a évolué de 24,3 % en 2009 à 13,8% en 2010 et 17,3% en 2011, chez les 10 à 19 ans de 28,1% en 2009 à 16,7% en 2010 et 19,5% en 2011 et de 39,2 % à 29,9% et 31,9% respectivement chez les 20-64 ans⁷. Dans une enquête nationale réalisée par l'InVS en

⁵ Bilan de l'épidémie de grippe 2011/2012 observée par le réseau Sentinelles. Disponible sur <http://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/?rub=257>. Consulté le 15/02/2013.

⁶ E. Belchior. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2011-2012. BEH n°38/2012.

⁷ P Tuppin, S Choukroun, S Samson, A Weill, P Ricordeau, H Allemand. Vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2010 et 2011 : diminution des taux de couverture et facteurs associés. Presse Med 2012 ; 41: 568-576.

janvier 2011, les taux de couverture vaccinale contre la grippe étaient de 71,0 % chez les 65 ans et plus avec pathologie sous-jacente, de 57,8 % chez les 65 ans et plus sans pathologie sous-jacente et globalement de 61,0 % chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Elles étaient de 46,6 % chez les personnes âgées de moins de 65 ans avec une pathologie sous-jacente et de 27,6 % chez les professionnels de santé⁸.

Ces deux sources indiquent que les taux de couverture varient considérablement dans les populations ciblées mais soulignent également l'insuffisance actuelle des taux de couverture vaccinale en France qui restent inférieures à l'objectif fixé de 75 % dans tous les groupes ciblés par les recommandations.

Ainsi, le besoin de santé publique demeure. Toutefois, la réponse à ce besoin ne se limite pas à la mise à disposition d'un nouveau vaccin anti-grippal mais à la mise en œuvre de mesures de santé publique susceptibles d'améliorer la couverture vaccinale.

Il est donc peu probable que la mise à disposition de ce vaccin puisse contribuer à une amélioration notable de la couverture vaccinale et ce d'autant que l'accès à ce vaccin, nécessitant une prescription médicale et disponible uniquement en collectivités, sera beaucoup moins aisé.

Les données disponibles pour le vaccin OPTAFLU versus un vaccin inactivé reposent, lors d'une seule saison grippale, sur une réduction absolue de l'ordre de 6 % de l'incidence des cas de grippe confirmés en fonction des classes d'âge considérées. Sur la base des résultats de cette étude de Frey et al, et en l'absence de test de comparaison stricte entre les deux vaccins, il est considéré que le nombre de cas de grippe confirmés évités, de jours d'alitement et de consultations médicales évités sont similaires entre les groupes Optaflu et Agrippal. L'impact sur les complications attribuables à la grippe ou les hospitalisations n'est par ailleurs pas documenté dans cette étude. Il ne peut donc être attendu d'impact supplémentaire d'OPTAFLU par rapport aux autres vaccins grippaux déjà disponibles sur le marché.

Enfin, il est rappelé que, d'une façon générale, l'impact en termes de santé publique de la vaccination anti-grippale reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

L'intérêt d'OPTAFLU résiderait toutefois dans la possibilité de vacciner sans risque et en dehors de structure hospitalière des patients adultes allergiques aux protéines d'œuf et de poulet et chez qui les autres vaccins grippaux sont contre-indiqués. Toutefois, cet impact ne peut être que très limité à l'heure actuelle compte-tenu d'une part de la moindre fréquence des allergies alimentaires à l'œuf à l'âge adulte auquel ce vaccin est réservé et d'autre part de la seule mise à disposition du vaccin aux structures hospitalières.

Des données d'efficacité vaccinale chez l'enfant sont nécessaires dans la mesure où les allergies alimentaires sont trois fois plus fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte⁹. Les allergies alimentaires d'origine animale prédominent en effet chez l'enfant jusqu'à huit ans alors que celles d'origine végétale sont plus fréquentes chez l'adolescent et l'adulte¹⁰.

Par ailleurs, le mode de production de ce vaccin sur lignées cellulaires de rein de chien pourrait avoir un impact positif sur l'organisation des soins en cas d'indisponibilité d'œufs embryonnés de poule rendant la production des autres vaccins difficiles.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour OPTAFLU.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par OPTAFLU est important dans l'indication de l'AMM.

⁸ Guthmann JP. Enquête nationale de couverture vaccinale, France, janvier 2011. Couverture vaccinale contre la grippe saisonnière dans les groupes cibles et mesure de l'efficacité vaccinale. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011.

⁹ D-A. Monneret-Vautrin. Épidémiologie de l'allergie alimentaire et prévalence relative des Trophallergènes. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 2001 septembre. 36(4) : 247-252.

¹⁰ P Molhou. Épidémiologie de l'allergie alimentaire. Journal de pédiatrie et de puériculture. 2004 Aout. 17 (5) :249-253.

011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Au vu des données disponibles, la Commission de la transparence considère que le vaccin OPTAFLU n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V, inexistante) dans la prévention de la grippe dans les populations de plus de 18 ans et recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

011.3 Population cible (à l'exception des professionnels)

La population éligible à la vaccination contre la grippe saisonnière est estimée quantitativement sur la base des éléments suivants :

- personnes âgées de 65 ans ou plus : 11,5 millions¹¹ ;
- personnes de moins de 65 ans ayant des facteurs de risque de complications pour la grippe saisonnière :
 - o d'après les données du régime général, près de 2 millions de personnes de moins de 65 ans ont été ciblées pour la campagne vaccinale 2011-2012¹² ;
 - o les personnes ciblées par les recommandations vaccinales mais qui ne peuvent être identifiées dans les bases de l'Assurance Maladie (femmes enceintes, personnes avec un IMC ≥ 40 kg/m² et entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque grave de la grippe) représenteraient environ 1,4 million¹³.

Sur la base de ces éléments, on peut estimer à environ 15 millions le nombre de personnes éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière, tout âge confondu.

Lors de la campagne 2007-2008, les personnes de moins de 20 ans ciblées par l'assurance maladie pour recevoir un bon de vaccination ont représenté 8% de la population ciblée¹⁴. Sur cette base, on peut donc estimer à environ 14 millions de personnes la population cible d'OPTAFLU, représentée par les adultes de 18 ans et plus pour lesquels une vaccination grippale est recommandée.

Néanmoins, en pratique, l'inscription d'OPTAFLU aux seules collectivités va réduire la population cible, sans qu'il soit possible d'estimer cette diminution. Elle sera donc très inférieure à 14 millions.

012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM, et dans les populations recommandées par le HCSP.

La Commission regrette que ce vaccin n'ait pas fait l'objet d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

Par ailleurs, elle souhaite insister sur la nécessité d'une revaccination annuelle contre la grippe saisonnière.

¹¹ Données Insee au 1er janvier 2013.

¹² Campagne de vaccination grippe saisonnière 2012. Dossier de presse. 28 septembre 2012. Consultable sur le site <http://www.sante.gouv.fr>.

¹³ Avis de la Commission de la transparence VAXIGRIP du 6 avril 2011 et du 7 novembre 2012.

¹⁴ Tuppin, P., Samson, S., Weill, A., Ricordeau, P., Allemand, H. Taux de couverture vaccinale contre la grippe en France en 2007–2008 : apport des données de remboursement du régime général. Médecine et Maladies Infectieuses 2009 ; 39 ; 780-788.



Haut Conseil de la santé publique

AVIS

relatif à la place du vaccin grippal Optaflu®
dans la stratégie de lutte contre la grippe saisonnière

1^{er} février 2013

Le vaccin grippal produit sur culture cellulaire Optaflu® a obtenu une Autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne en date du 1^{er} juillet 2007 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Il n'avait été commercialisé qu'à petite échelle en Allemagne au cours d'une seule saison grippale en 2007-2008.

La firme Novartis ayant décidé de sa commercialisation prochaine en Europe et notamment en France, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) s'est autosaisi afin de déterminer la place de ce vaccin parmi les vaccins grippaux saisonniers actuellement à disposition.

L'argumentaire sur lequel s'appuient les recommandations émises par le HCSP est détaillé dans le rapport joint à cet avis.

Le Haut Conseil de la santé publique a pris en considération

▪ Les caractéristiques de ce vaccin

Le vaccin Optaflu® est un vaccin trivalent inactivé à antigènes de surface contenant les trois souches vaccinales saisonnières A(H1N1), A(H3N2) et B sélectionnées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Son originalité réside dans son mode de production sur lignée cellulaire MDCK.

L'avantage de ce mode de production est de s'affranchir d'un éventuel problème de disponibilité des œufs embryonnés de poule. En outre, contrairement aux vaccins grippaux trivalents inactivés classiques, il ne contient aucun résidu de protéines de l'œuf, ni traces d'aminoside.

Ce mode de production en culture cellulaire est déjà utilisé pour d'autres vaccins (vaccins vivants atténués ou inactivés).

▪ L'immunogénicité [1]

➤ L'immunogénicité a été évaluée à partir des critères du CHMP (*Committee for Human Medical Products*) d'évaluation des vaccins grippaux et comparée à celle d'un autre vaccin grippal trivalent à antigènes de surface (Agrippal®) à partir de cinq essais cliniques et du vaccin Fluvirine® dans un sixième essai.

Le vaccin Optaflu® a satisfait chacun des critères d'immunogénicité requis pour les personnes âgées de 18 à 59 ans révolus et pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

Les données d'immunogénicité dans les populations à risque (atteintes d'affections cardiovasculaires, pulmonaires, de diabète) sont limitées mais comparables à celles des vaccins contrôles.

Six mois après la vaccination, les anticorps persistent à des taux satisfaisant les critères du CHMP.

➤ L'efficacité vis-à-vis des gripes confirmées par un diagnostic virologique a été étudiée dans un essai randomisé versus placebo incluant 11 299 sujets âgés de 18 à 49 ans révolus [2].

L'efficacité était de 83,8 % vis-à-vis des souches circulantes antigéniquement apparentées aux virus vaccinaux et de 69,5 % vis-à-vis de l'ensemble des souches circulantes (antigéniquement apparentées ou non aux virus vaccinaux) [2].

- La tolérance a été évaluée lors de six essais randomisés contrôlés. Au total, 3 439 doses uniques d'Optaflu® ont été administrées chez 2 366 adultes âgés de 18 à 60 ans et 1 073 personnes âgées de 61 ans et plus. La tolérance et la réactogénicité ont été évaluées chez tous les sujets pendant les trois premières semaines suivant la vaccination et les événements indésirables graves ont été recueillis pour environ 3 100 sujets vaccinés au cours d'un suivi de six mois.

Il n'a pas été observé de différence entre le vaccin Optaflu® et les vaccins contrôles vis-à-vis des réactions locales et systémiques à l'exception de douleur au point d'injection plus fréquentes avec le vaccin Optaflu®. Les effets indésirables graves observés dans les essais étaient sans lien avec la vaccination.

▪ La problématique de l'allergie

- Le lien entre la vaccination par les vaccins grippaux trivalents inactivés et la survenue d'accidents anaphylactiques est établi par une relation temporelle forte [3]. La majorité des accidents anaphylactiques associés à la présence d'anticorps de type IgE a été observée chez des personnes allergiques à l'œuf. Cependant, le niveau de preuve scientifique sur lequel repose ces études (cas cliniques) est limité. En outre, les cas rapportés ont été décrits avec des vaccins anciens alors que la composition des vaccins a évolué depuis.
- Des études récentes ont montré la sécurité des vaccins grippaux chez les personnes allergiques à l'œuf [4-6]. Le risque d'accident allergique à l'œuf n'existe plus lorsque la concentration d'ovalbumine dans le vaccin est inférieure à 1,2 µg/ml [7] ce qui est le cas des vaccins grippaux saisonniers actuellement disponibles [8-10].
- Cependant, selon le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), les vaccins grippaux produits sur œuf actuellement à disposition restent contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients et aux traces de substances contenues dans le vaccin, dont : œufs, protéines de poulet comme l'ovalbumine, formaldéhyde, aminoside (de nature variable selon les vaccins).

En conséquence, le Haut Conseil de la santé publique recommande que le vaccin Optaflu® puisse être utilisé, dans le cadre de son AMM (actuellement à partir de l'âge de 18 ans) chez les personnes éligibles à la vaccination antigrippale selon le calendrier vaccinal en cours.

De par son mode de production, ce vaccin peut être utilisé chez les personnes ayant des antécédents d'allergie de type anaphylactique aux protéines de l'œuf ou aux aminosides.

Le Haut Conseil de la santé publique souligne que le vaccin Optaflu®, enregistré selon une procédure européenne, nécessite une prescription médicale.

Références

[1] Rapport public d'évaluation (EPAR-EMA).

Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000758/WC500046954.pdf (consulté le 11/01/2013).

[2] Frey S., et al. Clinical efficacy of cell culture-derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. Clin Infect Dis 2010; 51: 997-1004.

[3] Adverse effects of vaccines. Evidence and causality. The National Academy Press. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13164. Edition 2012, p. 341.

[4] Howe LE, Conlon AS, Greenhawt MJ, et al. Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. Ann Allergy Asthma Immunol 2011; 106: 446-47.

[5] Webb L, Petersen M, Boden S, et al. Single dose influenza vaccination of patients with egg allergy in a multicenter study. J Allergy Clin Immunol 2011; 128: 218-19.

- [6] Fung I, Spergel JM. Administration of influenza vaccine to pediatric patients with egg induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1157-59.
- [7] James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-28.
- [8] Marina E, Goldis ME, Bardina L, et al. Evaluation of flu vaccines with regard to their egg protein content. *Pediatric Allergy and Immunology* 2011; 22: 642-43.
- [9] Waibel KH, Gomez R. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 749-51
- [10] Li JT, Rank MA, Squillace DL, et al. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1412-13.

Le CTV a tenu séance le 17 janvier 2013 : 13 membres qualifiés sur 17 membres qualifiés votant étaient présents, 0 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 13 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

La CSMT a tenu séance le 1^{er} février 2013 : 10 membres qualifiés sur 15 membres qualifiés votant étaient présents, 1 conflit d'intérêt, le texte a été approuvé par 9 votants, 0 abstention, 0 vote contre.

Avis produit par la Commission spécialisée Maladies transmissibles, sur proposition du Comité technique des vaccinations

Le 1^{er} février 2013

Haut Conseil de la santé publique

14 avenue Duquesne

75350 Paris 07 SP

www.hcsp.fr

Haut Conseil de la santé publique

Cet avis doit être diffusé dans sa totalité, sans ajout ni modification

3/3