



COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

1^{ER} DECEMBRE 2021

Vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant)
FLUAD TETRA, suspension injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

► Quel progrès ?

Pas de progrès dans la prise en charge.

► Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes (cf. calendrier vaccinal) :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de grossesse ;
- les personnes, à partir de l'âge de 6 mois, atteintes de maladies favorisant la survenue de complications graves de la grippe ;
- les personnes obèses ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médicosocial d'hébergement ;

- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées ;
- les professionnels en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, en particulier les personnels de santé et les personnels navigants.

Selon la recommandation vaccinale adoptée par le collège de la HAS le 18 novembre 2021 relative au vaccin FLUAD TETRA² : « Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin FLUAD TETRA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe. Conformément à son AMM, le vaccin FLUAD TETRA doit être utilisé à partir de l'âge de 65 ans ».

Place du médicament

La Commission considère que FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard ou à haute dose disponibles.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	Prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus).
SMR	IMPORTANT
ASMR	Prenant en compte d'une part : - l'immunogénicité induite par FLUAD TETRA vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) non-inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvés (aTIV) non commercialisés en France pour les 4 souches du virus grippal, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant ; - les données issues de la littérature sur l'expérience clinique avec les vaccins antigrippaux trivalents adjuvés (aTIV) suggérant une efficacité supérieure à celle des vaccins trivalents non adjuvés mais comparable à celle des vaccins trivalents à haute dose ; mais prenant en compte d'autre part : - l'absence de démonstration de l'efficacité de FLUAD TETRA pour la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 et, - l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de FLUAD TETRA par rapport aux vaccins tétravalents à dose standard ou à haute dose commercialisés en France, la Commission de la Transparence considère que FLUAD TETRA vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.
ISP	FLUAD TETRA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe. Cet impact 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.
Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard ou à haute dose disponibles. La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.
Population cible	La population cible du vaccin FLUAD TETRA peut être estimée au maximum à 13,9 millions de personnes.
Recommandations	La Commission de la Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière et rappelle que conformément à son AMM, ce vaccin n'est indiqué que chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard ou à haute dose actuellement disponibles en France. ► Autres demandes La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de 65 ans et plus). Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

01 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande d'inscription de FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « prévention de la grippe chez les personnes **âgées de 65 ans et plus** ».

Son autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a été obtenue le 20 mai 2020 selon une procédure centralisée.

FLUAD TETRA est un **vaccin quadrivalent, inactivé et contenant l'adjuvant MF59**. Il est composé d'hémagglutinine (HA) (15 µg de chacune des quatre souches de virus grippal : deux souches de type A, H1N1 et H3N2 et deux souches de type B, appartenant aux lignées Yamagata et Victoria) et de neuraminidase.

A noter que ce vaccin antigrippal a d'abord été développé sous forme trivalente, sous la dénomination FLUAD (trois souches virales, deux A et une B) et a obtenu une AMM aux Etats-Unis, au Canada et dans plusieurs pays européens, notamment l'Italie et l'Espagne. Puis ce développement a été poursuivi par celui de la formulation quadrivalente (FLUAD TETRA).

L'adjuvant MF59 est une émulsion huile-dans-l'eau à base de squalène, hydrocarbure triterpène de composition simple, naturellement présent chez l'homme et l'animal. Le squalène est un intermédiaire dans la voie de biosynthèse de la production des hormones stéroïdiennes humaines et est un précurseur synthétique direct du cholestérol. Employé sous forme d'émulsion, le MF59 permet d'augmenter et d'élargir la réponse immunitaire spécifique aux antigènes tout en prolongeant la durée de la réponse immunitaire. L'ajout de MF59 permet de recruter et d'activer les cellules présentatrices d'antigène, en particulier les macrophages, induisant un environnement immunocompétent local au niveau du site d'injection.

En France, trois autres vaccins quadrivalents sont commercialisés pour l'immunisation active de la grippe saisonnière :

- VAXIGRIPTETRA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté **à dose standard (15 µg d'HA/souche)**, indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois ;
- INFLUVAC TETRA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à antigènes de surface **à dose standard (15 µg d'HA/souche)** indiqué chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois ;
- EFLUELDA, vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté **à haute dose (60 µg d'HA/souche)** indiqué chez les adultes à partir de 65 ans.

Aucun vaccin antigrippal quadrivalent avec un adjuvant n'est actuellement disponible en France.

La stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe. La vaccination est ainsi recommandée pour les populations suivantes (calendrier vaccinal 2021¹) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée :
 - o les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse,
 - o les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes,

¹ Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Disponible en ligne : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> [Consulté le 03/11/2021].

- les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m²,
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge,
- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées ;
- 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).

02 INDICATION

« Prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus).
 FLUAD TETRA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »

03 POSOLOGIE

« Posologie
 Une dose de 0,5 ml.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de FLUAD TETRA chez les enfants de la naissance jusqu'à l'âge de 18 ans n'ont pas encore été établies. Les données de sécurité et d'immunogénicité actuellement disponibles chez les enfants âgés de 6 mois à moins de 6 ans sont décrites dans les sections 4.8 et 5.1 du RCP, mais aucune recommandation ne peut être faite concernant la posologie.

Mode d'administration

Injecter par voie intramusculaire uniquement.

Le site d'injection préférentiel est le muscle deltoïde du haut du bras.

Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins dans la même seringue.

Pour les instructions concernant la préparation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

04 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

L'identification des comparateurs cliniquement pertinents (CCP) a été faite dans le champ de l'AMM. Les CCP de FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), sont les médicaments ou toute autre thérapeutique utilisés dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

04.1 Médicaments

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT* identique Oui / Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR (Libellé)	Prise en charge Oui / Non / en cours
Vaccin quadrivalent haute dose contre la grippe						
EFLUELDA (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur</i>	Oui	Immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe.	Date de l'inscription : 24/06/2020	Important (avec un ISP)	La Commission considère qu'EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.	Oui
Vaccins quadrivalents dose standard contre la grippe						
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan Medical SAS</i>	Oui	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC TETRA est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 ans.	Date d'extension : 10/07/2019	Important (avec un ISP)	En l'absence de données d'efficacité clinique, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les enfants âgés de 3 à 17 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins inactivés disponibles indiqués dans cette population.	Oui
			Date de l'inscription : 22/11/2017		Au vu des données disponibles, la Commission considère qu'INFLUVAC TETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées.	
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal quadrivalent inactivé, à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur</i>	Oui	VAXIGRIPTETRA est indiqué pour l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois 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.	Date d'extension : 11/07/2018	Important (avec un ISP)	En l'absence de données d'efficacité clinique comparant VAXIGRIPTETRA à un vaccin trivalent, la Commission considère que VAXIGRIPTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans pour lesquels la vaccination est recommandée.	Oui
			Date de l'inscription : 27/09/2017		Au vu des données disponibles, la Commission considère que VAXIGRIPTETRA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe (cf. paragraphe 07), dans les populations recommandées.	

*classe pharmaco-thérapeutique

A noter qu'INFLUVAC TETRA dispose d'une AMM dans la prévention de la grippe chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois mais son évaluation est en cours par la CT.

04.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet.

► Conclusion

Les CCP de FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), dans l'indication AMM évaluée sont les vaccins cités dans le tableau.

05 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données d'immunogénicité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS², relative au vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), FLUAD TETRA.

Il s'agit de :

- Une étude de phase III (**V118_18**)³, multicentrique (Bulgarie, Colombie, République Tchèque, Estonie, Lettonie, Lituanie, Malaisie, Philippines, Pologne, Roumanie, Thaïlande et Turquie), randomisée, contrôlée, en simple aveugle (investigateur). Elle a évalué l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de FLUAD TETRA dans la prévention de la grippe saisonnière chez des sujets âgés de 65 ans et plus par rapport à un comparateur actif (vaccin non grippal, BOOSTRIX, vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux DTCa) au cours de la saison grippe 2016-17 dans l'hémisphère nord et en 2017 dans l'hémisphère sud ;
- Une étude de phase III (**V118_20**)⁴, de non-infériorité, multicentrique (Etats-Unis), randomisée, contrôlée, en double aveugle, ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance de FLUAD TETRA par rapport à celle induite par deux vaccins trivalents contenant soit les mêmes souches virales (vaccin trivalent avec adjuvant homologué FLUAD, aTIV-1) soit la souche virale B alternative (vaccin expérimental, aTIV-2). Elle a été conduite chez des sujets âgés de 65 ans et plus au cours de la saison grippe 2017-18 ;
- Une étude de phase III (**V70_27**)⁵, multicentrique (Colombie, Panama, Philippines, Etats-Unis), randomisée, contrôlée, en simple aveugle (investigateur), ayant évalué l'immunogénicité et la tolérance du vaccin FLUAD⁶ par rapport à un vaccin antigrippal sans adjuvant, chez des sujets âgés de 65 ans et plus, au cours de la saison grippale 2010-11.

² HAS. Recommandation. Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant). Validé par le Collège le 18 novembre 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300821/fr/utilisation-du-vaccin-fluad-tetra-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-personnes-de-65-ans-et-plus [Consulté le 24/11/2021].

³ Beran J et al. Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. Lancet Infect Dis. 2021 Jul;21(7):1027-1037.

⁴ Essink B et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. Vaccine. 2020 Jan 10;38(2):242-250.

⁵ Frey SE et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. Vaccine. 2014 Sep 3;32(39):5027-34.

⁶ Le vaccin FLUAD TETRA (aQIV) étant fabriqué selon le même procédé et ayant une composition similaire au vaccin FLUAD (aTIV), les autorités réglementaires ont jugé que les données d'immunogénicité de FLUAD (forme trivalente) pouvaient être prises en compte dans le cadre de l'évaluation de FLUAD TETRA.

Des études de l'efficacité en vie réelle du vaccin FLUAD (aTIV) sont également disponibles^{7,8,9,10,11,12,13}. Le vaccin FLUAD TETRA (aQIV) étant fabriqué selon le même procédé et ayant une composition similaire au vaccin FLUAD (TIV), les autorités réglementaires ont jugé que les données d'immunogénicité de FLUAD (forme trivalente) pouvaient être prises en compte dans le cadre de l'évaluation de FLUAD TETRA.

05.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'immunogénicité et de tolérance chez des sujets âgés de 65 ans et plus est résumée ci-après.

► Immunogénicité de FLUAD TETRA

A ce jour, il n'a pas été établi de corrélat de protection entre les taux spécifiques des titres d'anticorps après vaccination avec des vaccins grippaux inactivés, mais les données d'immunogénicité ont été utilisées comme une mesure indicative de l'efficacité du vaccin.

L'immunogénicité du vaccin FLUAD TETRA a été principalement évaluée dans l'étude V118_20. Ces données d'immunogénicité ont été complétées par l'étude V70_27 ayant évalué l'immunogénicité du vaccin FLUAD (aTIV, version trivalente).

Dans l'étude V118_20, la non-infériorité du vaccin FLUAD TETRA par rapport aux comparateurs trivalents adjuvantés (aTIV) a été mise en évidence pour les 4 souches du virus grippal. Sa supériorité pour la souche B alternative non comprise dans les vaccins comparateurs aTIV a aussi été mise en évidence. De plus, la réponse immunitaire développée avec le vaccin aTIV (FLUAD) n'a été ni affectée par l'âge des sujets vaccinés, ni par la présence de comorbidités.

L'étude V70_27 n'a pas permis de démontrer la supériorité, en termes d'immunogénicité, du vaccin FLUAD par rapport aux vaccins trivalents non adjuvantés, même si les titres d'anticorps et le pourcentage de séroconversion ont été supérieurs en valeur absolue. Les moyennes géométriques des titres (MGT) des anticorps ont été significativement plus élevées dans le groupe aTIV (vaccin antigrippal avec adjuvant, FLUAD) en comparaison avec le groupe TIV (vaccin antigrippal sans adjuvant) pour toutes les souches 6 mois après la vaccination et uniquement pour la souche A/H3N2 12 mois après la vaccination.

► Efficacité du vaccin FLUAD TETRA

Les données d'efficacité issues de l'étude V118_18 n'ont pas permis de démontrer l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmés par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus. L'absence de différence statistiquement significative observée entre le groupe expérimental et le groupe contrôle en termes d'efficacité vaccinale peut s'expliquer, au moins en partie, par la faible correspondance entre les souches circulantes au cours des saisons 2016/2017 et les souches vaccinales (*mismatch*).

⁷ Coleman BL et al. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2021.

⁸ McConeghy KW et al. Cluster-randomized trial of adjuvanted versus nonadjuvanted trivalent influenza vaccine in 823 US nursing homes. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1233.

⁹ European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2020.

¹⁰ Pelton SI et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 influenza season. *Vaccine* 2021;39(17):2396-407.

¹¹ Izurieta HS et al. Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-20 season. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1727.

¹² Boikos C et al. Effectiveness of the adjuvanted influenza vaccine in older adults at high risk of influenza complications. *Vaccines* 2021;9(8):862.

¹³ Stuurman AL et al. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe: results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021;39(29):3964-73.

■ Données en vie réelle

Malgré une hétérogénéité importante entre les études et un niveau de preuve considéré comme faible, les données en vie réelle disponibles ont permis, dans l'ensemble, de mettre en évidence l'efficacité vaccinale relative du vaccin aTIV (FLUAD, vaccin trivalent adjuvanté avec le MF-59) dans la prévention des cas de grippe chez les sujets âgés de 65 ans et plus lors de différentes saisons grippales.

La revue de la littérature de Coleman et al. 2021⁷ a estimé l'efficacité absolue des vaccins aTIV à 40,7 % [21,9 ; 54,9] pour la prévention des consultations en ambulatoire et à 58,5 % [40,7 ; 70,9] contre les hospitalisations pour grippe chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Les auteurs de cette revue de la littérature récente ont conclu également que le vaccin aTIV est significativement plus efficace que les vaccins quadrivalents (QIV) cultivés sur œufs à dose standard (EV relative = 13,7 % [3,1 ; 24,2]) ou les vaccins trivalents (TIV) cultivés sur œufs à dose standard (EV relative = 13,9 % [4,2 ; 23,5]) contre les cas de grippe non confirmés biologiquement ; l'efficacité des vaccins aTIV étant toutefois comparable à celle des vaccins trivalents à haute dose (TIV-HD) (EV relative = 3,2 % [- 2,5 ; 8,9]). En parallèle, les auteurs d'une autre revue de littérature conduite en 2020 par l'ECDC⁹ ont conclu que si les données disponibles ont montré que les vaccins antigrippaux adjuvantés avec MF59 étaient généralement plus efficaces que l'absence de vaccination dans la prévention de la grippe saisonnière, leur efficacité par rapport aux vaccins standards demeurerait incertaine et reposait sur des données limitées.

■ Tolérance

D'après les données de tolérance et de réactogénicité disponibles, le vaccin FLUAD TETRA est globalement bien toléré. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

Dans l'étude V118_18, le vaccin FLUAD TETRA, le profil de tolérance de ce vaccin a été globalement comparable à celui du comparateur BOOSTRIX. La fréquence des événements indésirables locaux et systémiques a été légèrement supérieure pour le vaccin FLUAD TETRA par rapport au comparateur, mais la fréquence des événements indésirables sévères a été faible et comparable entre les deux groupes.

Dans l'étude V118_20, la fréquence des EI sollicités locaux a été légèrement supérieure pour le vaccin FLUAD TETRA par rapport aux vaccins a-TIV et des proportions similaires ont été constatées pour les autres types d'événements indésirables (événements sollicités locaux d'intensité modérée et sévère, événements indésirables sollicités systémiques, événements indésirables non sollicités et événements indésirables graves).

Dans l'étude V70_27, le profil de réactogénicité du vaccin FLUAD (aTIV) a été comparé au vaccin AGRIFLU (TIV). La fréquence des événements indésirables a été plus élevée chez les sujets ayant reçu le vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV (46 % *versus* 33 % respectivement). Cette réactogénicité plus fréquente a été principalement due à une incidence plus élevée des événements indésirables de type douleur et sensibilité au site d'injection, ainsi que de myalgie post-vaccination, ce qui indique que l'ajout de l'adjuvant entraîne une nette augmentation de la réactogénicité du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV. Le pourcentage d'événements indésirables non sollicités rapportés pour le vaccin aTIV a été similaire à ceux des études V118_18 et V118_20.

L'étude de Schmader *et al.* en 2021, comparant un vaccin adjuvanté (aTIV) à un vaccin haute dose (TIV-HD), a montré que les profils de tolérance des vaccins aTIV TIV-HD ont été comparables, la non-infériorité du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV-HD ayant été démontré pour la plupart des événements locaux et systémiques modérés à sévères retrouvés.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) pour les deux études (respectivement pour V118_18 et V118_20) ont été des douleurs au site d'injection (16,3 % et 29,1 %), de la fatigue (10,5 % et 16,0 %) et des céphalées (10,8 % et 12,0 %). La plupart des événements indésirables induits ont été rapportés comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus dans les 3 jours suivant la vaccination.

Compte tenu de la récente AMM européenne de FLUAD TETRA, les données après commercialisation sont encore très limitées et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à ce jour pour ce vaccin. Il est attendu que le profil de tolérance du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) soit comparable à celui du vaccin FLUAD (aTIV).

► Discussion

La Commission de la Transparence regrette l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France.

Sur la base les données disponibles montrant une immunogénicité de FLUAD TETRA non inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvantés et des données issues de la littérature sur l'expérience clinique avec les vaccins antigrippaux trivalents adjuvantés (aTIV), malgré l'absence de démonstration de l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18, il est attendu un impact de FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) sur la morbi-mortalité, au même titre que les autres vaccins disponibles contre la grippe.

En conséquence, FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), au même titre que les autres vaccins disponibles contre la grippe, contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

05.2 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier, deux études cliniques de phase III sont en cours pour évaluer l'efficacité et l'immunogénicité du vaccin FLUAD TETRA dans la prévention de la grippe chez les sujets âgés de 50 ans et plus.

5.2.1 Dans l'indication faisant l'objet de la présente demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
V118_24	Étude d'efficacité de phase III de aQIV <i>versus</i> Boostrix chez les sujets de 50 ans et plus.	Q2 2025
V200_100	Étude de phase III d'immunogénicité d'un vaccin antigrippal quadrivalent cellulaire avec adjuvant chez les sujets de 50 ans et plus. Le vaccin aQIV est l'un des 3 comparateurs	Q2 2025

5.2.2 Dans d'autres indications

Sans objet.

06 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE²

Selon le calendrier vaccinal 2021¹, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée 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, atteintes des pathologies suivantes :
 - o affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO),
 - o 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,
 - o 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,
 - o dysplasies broncho-pulmonaires,
 - o mucoviscidose,
 - o cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque,
 - o insuffisances cardiaques graves,
 - o valvulopathies graves,
 - o troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours,
 - o maladies des coronaires,
 - o antécédents d'accident vasculaire cérébral,
 - o formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot),
 - o paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique,
 - o néphropathies chroniques graves,
 - o syndromes néphrotiques,
 - o drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose,
 - o diabète de type 1 et de type 2,
 - o maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose,
 - o 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,
 - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- 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 ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

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).

Dans le cadre de son évaluation, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques du vaccin FLUAD TETRA qui contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des quatre souches de virus grippal et l'adjuvant MF59 qui est conçu pour augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire ;
- L'immunogénicité non-inférieure du vaccin FLUAD TETRA par rapport aux comparateurs trivalents adjuvantés (aTIV) pour les 4 souches du virus grippal et de supériorité pour la souche B alternative non comprise dans les vaccins comparateurs aTIV (étude V118_20) ;
- L'absence de démonstration de la supériorité en termes d'immunogénicité du vaccin aTIV FLUAD par rapport aux vaccins trivalents non adjuvantés (TIV), avec toutefois des titres d'anticorps plus élevés avec le vaccin aTIV en valeur absolue jusqu'à 12 mois après la vaccination (étude V70_27) ;
- L'absence de démonstration de l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 qui s'explique, au moins en partie, par la faible correspondance entre les souches circulantes au cours de l'étude et les souches vaccinales (*mismatch*) ;
- L'efficacité du vaccin aTIV (FLUAD) dans la prévention des cas de grippe constatée chez les sujets âgés de 65 ans et plus par plusieurs études observationnelles lors de différentes saisons grippales, malgré une hétérogénéité importante entre les études et un niveau de preuve considéré comme faible ;
- La revue de littérature récente conduite par l'ECDC qui conclut que si les données disponibles montrent que les vaccins antigrippaux adjuvantés avec MF59 sont généralement plus efficaces que l'absence de vaccination dans la prévention de la grippe saisonnière, leur efficacité par rapport aux vaccins standards et fortement dosés demeure incertaine et repose sur des données limitées ;
- L'absence d'impact de l'âge et de la présence ou non de comorbidités sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA (études V118_18, V70_27 et Boikos *et al.* 2021) ;
- L'ensemble des données de tolérance et de réactogénicité montrant que le vaccin FLUAD TETRA est globalement bien toléré (études V118_18 et V118_20). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) étant des douleurs au site d'injection, de la fatigue et des céphalées. La plupart des événements indésirables induits ont été rapportés comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus dans les 3 jours suivant la vaccination ;
- Le profil de tolérance du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) similaire à celui du vaccin FLUAD (aTIV), malgré une fréquence légèrement supérieure pour le vaccin FLUAD TETRA pour les événements indésirables locaux (étude V118_20) ;
- Le profil de tolérance satisfaisant du vaccin trivalent adjuvanté FLUAD mettant en évidence une réactogénicité augmentée par rapport aux vaccins non adjuvantés sans augmentation des événements indésirables ayant un caractère de gravité (étude V70_27).
- Le profil similaire du vaccin aTIV par rapport au vaccin trivalent fortement dosé (HD-TIV) en termes de fréquence de survenue de la plupart des événements locaux et systémiques modérés à sévères (étude de Schmader *et al.* 2021).
- L'absence de nouveau signal de sécurité identifié avec le vaccin FLUAD TETRA depuis sa commercialisation.
- L'intégration du vaccin FLUAD TETRA dans les stratégies vaccinales de plusieurs pays pour les prochaines campagnes contre la grippe saisonnière, certains pays recommandant son utilisation préférentielle par rapport aux vaccins standards (Australie, Royaume-Uni).

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin FLUAD TETRA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, dans le cadre

de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe. Conformément à son AMM, le vaccin FLUAD TETRA doit être utilisé à partir de l'âge de 65 ans.

La HAS précise que le vaccin FLUAD TETRA se distingue des autres vaccins antigrippaux commercialisés en France car il contient l'adjuvant MF59, conçu pour augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire, sans avoir à augmenter la quantité d'antigènes. Cette particularité peut présenter un avantage pour les populations connues pour avoir une réponse immunitaire sous-optimale telles que les personnes âgées de 65 ans et plus, du fait de l'immunosénescence, même si les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour confirmer cet avantage théorique. La HAS rappelle néanmoins que, comme pour les autres vaccins antigrippaux, une revaccination antigrippale annuelle est nécessaire, car l'immunité diminue au cours de l'année après la vaccination et les souches des virus grippaux en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.

Le vaccin FLUAD TETRA se présente sous la forme de seringues préremplies contenant une suspension blanche laiteuse. Il est nécessaire d'agiter doucement la seringue avant emploi. Une dose de 0,5 ml doit être injectée par voie intramusculaire uniquement, le site d'injection préférentiel étant le muscle deltoïde du haut du bras (contrairement aux autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, il ne peut pas être administré par voie sous-cutanée profonde du fait de la réactogénicité liée à l'adjuvant). En raison des rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin, une surveillance médicale est recommandée après l'injection.

En outre, le vaccin FLUAD TETRA est contre-indiqué en cas de réaction allergique grave (par ex. anaphylaxie) à une vaccination antigrippale précédente et en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des composants de l'adjuvant, à l'un des excipients mentionnés ou à d'éventuelles traces de résidus tels que l'ovalbumine, la kanamycine et le sulfate de néomycine, le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB) et l'hydrocortisone.

La HAS rappelle qu'il n'existe aucune donnée clinique disponible concernant l'administration concomitante de FLUAD TETRA avec d'autres vaccins. La HAS rappelle néanmoins que l'administration concomitante des vaccins contre la grippe et la Covid-19 est possible, dès lors qu'une personne serait éligible aux deux vaccinations¹⁴. Conformément à son AMM, si FLUAD TETRA doit être administré en même temps qu'un autre vaccin, il doit être injecté à un site d'injection séparé et de préférence dans un membre différent. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés par toute co-administration.

Place de FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), dans la stratégie thérapeutique :

La Commission considère que FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard ou à haute dose disponibles.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

¹⁴ HAS. Avis n° 2021.0069/AC/SESPEV du 23 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé venant compléter l'avis du 23 août 2021 relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. 2021. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288556/fr/avis-n-2021-0069/ac/sespev-du-23-septembre-2021-du-college-de-la-hauteautorite-de-sante-venant-completer-l-avis-du-23-aout-2021-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-complete-contre-la-covid-19

07 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

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

07.1 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 (immunogénicité)/effets indésirables de FLUAD TETRA est important.
- ▮ Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte à savoir des vaccins quadrivalents à dose standard et à haute dose (INFLUVAC TETRA, VAXIGRIPTETRA et EFLUELDA).
- ▮ FLUAD TETRA peut être utilisé selon son AMM (à partir de l'âge de 65 ans) et constitue dans cette population, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard et à haute dose disponibles, un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves et des décès en particulier chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de 65 ans et plus (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018),
 - de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
 - du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications,
 - de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75 % minimum dans les populations ciblées par la vaccination,
 - du besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales,
 - de l'immunogénicité induite par FLUAD TETRA non-inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvantés pour les 4 souches du virus grippal, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle,
 - de l'impact supplémentaire possible sur la base de l'expérience clinique rapportée avec le vaccin trivalent adjuvanté avec le MF-59 (FLUAD), en termes d'amélioration de l'immunogénicité et de l'efficacité vaccinale par rapport aux trivalents non adjuvantés, chez les personnes de 65 ans et plus, mais non formellement démontré en l'absence d'étude comparative de FLUAD TETRA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France,
 - de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,
- FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe. Cet impact 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.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par FLUAD TETRA, vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant)

est important dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription/au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée et aux posologies de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

07.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte d'une part :

- l'immunogénicité induite par FLUAD TETRA vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) non-inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvantés (aTIV) non commercialisés en France pour les 4 souches du virus grippal, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant ;
- les données issues de la littérature sur l'expérience clinique avec les vaccins antigrippaux trivalents adjuvantés (aTIV) suggérant une efficacité supérieure à celle des vaccins trivalents non adjuvantés mais comparable à celle des vaccins trivalents à haute dose ;

mais prenant en compte d'autre part :

- l'absence de démonstration de l'efficacité de FLUAD TETRA pour la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 et,
- l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de FLUAD TETRA par rapport aux vaccins tétravalents à dose standard ou à haute dose commercialisés en France,

la Commission de la Transparence considère que FLUAD TETRA vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.

07.3 Population cible

La population cible du vaccin FLUAD TETRA (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) correspond à tous les individus âgés de 65 ans et plus, soit environ 13,9 millions de personnes en France (France métropolitaine + DOM) selon les données INSEE au 1er janvier 2021¹⁵.

¹⁵ INSEE. Bilan démographique 2020. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1^{er} janvier 2021. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5007688?sommaire=5007726> [Consulté le 03/11/2021].

08 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission de la Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière et rappelle que conformément à son AMM, ce vaccin n'est indiqué que chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard ou à haute dose actuellement disponibles en France.

► Conditionnement

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

► Autres demandes

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de 65 ans et plus).

Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

09 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 28 juillet 2021 Date d'examen et d'adoption : 1 ^{er} décembre 2021	
Parties prenantes (dont associations de patients et d'usagers)	Non	
Expertise externe	Non	
Présentations concernées	FLUAD TETRA, suspension injectable en seringue préremplie B/1 seringue préremplie (verre) avec aiguille – 0,5 ml (CIP : 34009 302 334 8 1) B/10 seringues préremplies (verre) avec aiguille – 0,5 ml (CIP : 34009 302 335 0 4)	
Demandeur	ARROW Génériques	
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)	
AMM	Date initiale (procédure centralisée) : 20 mai 2020	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet	
Code ATC	J J07 J07B J07BB J07BB02	Antiinfectieux généraux à usage systémique Vaccins Vaccins viraux Vaccins antigrippaux Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire