

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**Vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué,  
nasal**FLUENZ TETRA,**

suspension pour pulvérisation nasale

Nouvelle indication et réévaluation

Adopté par la Commission de la transparence le 20 décembre 2023

- Vaccin antigrippal
- Adolescent / Enfant / Nourrissons (2 à 18 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

**Synthèse de l'avis**

**Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur du HCSP datant du 10 juillet 2014 et celles de la HAS datant du 2 février 2023.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	La Commission de la Transparence considère que FLUENZ TETRA doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (recommandations du HCSP du 10 juillet 2014 et celles de la HAS du 2 février 2023) pour la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus.
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<b>Enfants avec comorbidités</b> <b>IMPORTANT</b> <b>Enfants sans comorbidités</b> <b>IMPORTANT</b>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<b>Enfants avec comorbidités</b> Au vu des données disponibles, la Commission considère que FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu ( <b>ASMR V</b> ) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur du HCSP du 10 juillet 2014. <b>Enfants sans comorbidités</b>

Compte tenu :

- de l'immunogénicité induite par FLUENZ TETRA (vaccin antigrippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) non-inférieure à celle du vaccin antigrippal trivalent, vivant atténué, nasal (FLUENZ) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant (étude MI-CP208) ;
- de l'absence de données cliniques spécifiques avec le vaccin FLUENZ TETRA dont l'efficacité clinique est extrapolée à partir du vaccin trivalent FLUENZ ;
- de l'efficacité vaccinale (EV) démontrée avec les vaccins vivants atténués dans la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire (EV de 78 %, IC<sub>95%</sub> = [59 ; 89]) et des syndromes grippaux (EV de 31 %, IC<sub>95%</sub> = [20 ; 40]) issue de la revue Cochrane de 2018 ;
- de la supériorité démontrée du vaccin trivalent vivant atténué, nasal par rapport au vaccin trivalent inactivé en termes de réduction de l'incidence des cas de grippe confirmée en laboratoire : RR de grippe (inactivé versus vivant atténué) = 0,52, IC<sub>95%</sub> = [0,22 ; 0,82] (méta-analyse de Minozzi et al. 2022) ;
- de l'intérêt possible d'un vaccin antigrippal quadrivalent, vivant atténué, nasal quant à la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille, pouvant avoir un potentiel impact positif sur la couverture vaccinale ;
- de l'absence d'impact démontré en termes de réduction de l'incidence des otites moyennes aiguës, des pneumonies, des hospitalisations et de la mortalité et sans preuve clinique suffisante permettant de différencier les vaccins antigrippaux quadrivalents disponibles (vaccins inactivés ou vivants atténués) sur ces critères cliniques d'intérêt (revues Cochrane 2018 et 2017, Minozzi 2022, Stuurman 2021 et l'étude de Sinnathamby 2022) ;

La Commission considère que FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 2 février 2023.

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée entre <b>2,6 et 13 millions enfants</b> .
<b>Recommandations particulières</b>	<p><b>La Commission salue l'élargissement de la population vaccinale à l'ensemble des enfants âgés de 2 ans à 17 ans révolus conformément aux recommandations formulées dans ses avis précédents et soutient l'utilisation préférentielle de FLUENZ TETRA, vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, administré par voie intranasale, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de février 2023.</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.</p>

**La Commission rappelle que le vaccin FLUENZ TETRA, vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, est notamment contre-indiqué chez les enfants et adolescents ayant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur (cf. RCP pour plus de précisions).**

Conformément à son RCP en vigueur, **FLUENZ TETRA ne doit pas être administré aux enfants et adolescents ayant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours**, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Il est également mentionné qu'il convient d'informer les personnes vaccinées que FLUENZ TETRA est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques avec FLUENZ indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. **Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.**

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>5</b>
1.1 Historique d'évaluation	5
1.2 Cadre réglementaire	6
<b>2. Environnement médical</b>	<b>7</b>
2.1 Généralités sur la maladie <sup>4</sup>	7
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	11
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>11</b>
3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015) <sup>1</sup>	11
3.2 Nouvelles données fournies	12
3.3 Profil de tolérance	19
3.4 Données d'utilisation	21
3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins	21
3.6 Programme d'études	21
<b>4. Discussion</b>	<b>22</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>22</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.1.1 Enfants avec comorbidités <sup>10</sup> ,	22
5.1.2 Enfants sans comorbidités <sup>4</sup>	23
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents	24
5.3 Service Médical Rendu	25
5.3.1 Enfants avec comorbidités	25
5.3.2 Enfants sans comorbidités	26
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	27
5.4.1 Enfants avec comorbidités	27
5.4.2 Enfants sans comorbidités	27
5.5 Population cible	28
5.6 Autres recommandations de la Commission	29

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Décembre 2023

# 1. Contexte

## 1.1 Historique d'évaluation

Il s'agit d'une demande d'inscription de la spécialité FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et d'une modification des conditions d'inscription de la spécialité FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités, dans l'indication de l'AMM et conformément aux recommandations nationales en vigueur.

Pour rappel, FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) a obtenu une AMM européenne centralisée le 4 décembre 2013, dans l'indication suivante : « Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans. L'utilisation de FLUENZ TETRA doit être conforme aux recommandations officielles. »

Lors de la demande de primo-inscription de la spécialité FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal), la Commission de la transparence a octroyé le 29 avril 2015, un avis favorable au remboursement sur les listes ville et collectivités, avec un service médical rendu (SMR) important et une absence d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations du Haut Conseil de la Santé Publique de 2014<sup>1</sup>.

A la suite de cet avis de la HAS, seule une inscription de FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités a été prise par arrêté en date du 21 avril 2016<sup>2</sup>.

Le 1<sup>er</sup> octobre 2020, la HAS a émis des recommandations pour placer le vaccin dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants de 2 ans à moins de 18 ans en cas de comorbidités, à la suite de la saisine d'août 2020 de la direction générale de la santé (DGS)<sup>3</sup>.

Le 2 février 2023, la HAS a émis des recommandations relatives à la révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière – évaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité, à la suite de la saisine de janvier 2022 de la DGS<sup>4</sup>.

Dans son avis du 24 mai 2023, la Commission de la transparence s'est prononcée favorablement au remboursement de la spécialité FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) avec un SMR important, un intérêt de santé publique et une ASMR V dans l'indication de l'AMM et selon les recommandations vaccinales de la HAS de février 2023<sup>5</sup>. Dans cet avis, la Commission soutient l'utilisation préférentielle de FLUENZ TETRA, vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué,

---

<sup>1</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à FLUENZ TETRA. 29 avril 2015. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant-virus-grippal-reassorti-vivant-attenué](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2035692/fr/fluenz-tetra-vaccin-tetravalent-contre-la-grippe-saisonniere-de-l-enfant-virus-grippal-reassorti-vivant-attenué) [Consulté le 18/09/2023].

<sup>2</sup> Journal Officiel de la République Française. Arrêté du 21 avril 2016 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Disponible sur : [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032456301?init=true&page=1&query=FLUENZ+TETRA&searchField=ALL&tab\\_selection=all](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032456301?init=true&page=1&query=FLUENZ+TETRA&searchField=ALL&tab_selection=all) [Consulté le 29/09/2023].

<sup>3</sup> Avis n° 2020.0054/AC/SEESP du 1<sup>er</sup> octobre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place de FLUENZ TETRA, vaccin vivant atténué, quadrivalent, administré par voie intra-nasale, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants de plus de 2 ans. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/avis\\_du\\_college\\_n\\_2020\\_0054\\_fluenz\\_tetra\\_strategie\\_vaccination\\_grippe.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-10/avis_du_college_n_2020_0054_fluenz_tetra_strategie_vaccination_grippe.pdf) [Consulté le 29/09/2023].

<sup>4</sup> HAS. Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Evaluation de la pertinence de l'extension de la vaccination chez les enfants sans comorbidité. 2 février 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3350703/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-evaluation-de-la-pertinence-de-l-extension-de-la-vaccination-chez-les-enfants-sans-comorbidite](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3350703/fr/revision-de-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-evaluation-de-la-pertinence-de-l-extension-de-la-vaccination-chez-les-enfants-sans-comorbidite) [Consulté le 18/09/2023].

<sup>5</sup> HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif aux vaccins antigrippaux quadrivalents (FLUENZ TETRA, FLUARIXTETRA, VAXIGRIPTETRA, INFLUVAC TETRA, FLUCCELVAX TETRA). 24 mai 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3443740/fr/fluenz-tetra-virus-grippal-reassorti-vivant-attenué-vaccin-antigrippal](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3443740/fr/fluenz-tetra-virus-grippal-reassorti-vivant-attenué-vaccin-antigrippal) [Consulté le 18/09/2023].

administré par voie intranasale, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille et conformément aux recommandations vaccinales en vigueur.

Dans le cadre de la présente demande, le laboratoire sollicite une réévaluation du niveau de l'ASMR et du périmètre des comparateurs cliniquement pertinent de FLUENZ TETRA dans l'indication AMM, à savoir la « prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans ».

## 1.2 Cadre réglementaire

<b>Cadre procédural de l'avis</b>	<b>Inscription et modification des conditions d'inscription</b>
<b>DCI (code ATC) Présentations concernées*</b>	vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal (J07BB03) <b>FLUENZ TETRA, suspension pour pulvérisation nasale</b> – 1 applicateur nasal à usage unique en verre de 0,2 ml dans un emballage à trois volets (CIP : 34009 300 111 7 1) – 10 applicateurs nasaux à usage unique en verre de 0,2 ml (CIP : 34009 279 376 6 8)
<b>Listes concernées</b>	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
<b>Laboratoire</b>	ASTRAZENECA
<b>Conditions et statuts</b>	<b>Conditions de prescription et de délivrance</b> Médicament soumis à prescription médicale
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	Enfants âgés de 24 mois et plus et adolescents : 0,2 mL (0,1 mL administré dans chaque narine). Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose devra être administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines. Cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP, pour plus de précision.
<b>Information au niveau international*</b>	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – <b>Pour l'Europe :</b> • Royaume-Uni : prise en charge chez les enfants non à risque, âgés de 2 à 17 ans : le vaccin vivant atténué est le vaccin de choix • Allemagne : prise en charge chez les enfants à risque : - âgés de 2 à 6 ans : utilisation préférentielle du vaccin vivant atténué, - âgés de 7 à 17 ans : vaccin vivant atténué ou vaccin trivalent inactivé injectable, • Espagne : prise en charge chez les enfants de 6-59 mois : utilisation préférentielle dans certaines régions du vaccin vivant atténué, • Italie : prise en charge chez les enfants de 6 mois à 6 ans. – <b>Pour les Etats-Unis :</b> une AMM a été octroyée le 29 février 2012 dans l'indication suivante : « <i>For the active immunization of individuals 2-49 years of age against influenza disease caused by influenza virus subtypes A and type B contained in the vaccine.</i> »

## Evaluation par la Commission

### Calendrier d'évaluation

- Date d'examen et d'adoption : 8 novembre 2023.
- Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 20 décembre 2023.
- Contributions de parties prenantes (dont association de patients et usagers) : Non
- Expertise externe : Oui

\* Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie<sup>4</sup>

#### Description de la maladie

Les virus grippaux appartiennent à la famille des *Orthomyxoviridae* et sont caractérisés par un génome segmenté composé d'acide ribonucléique (ARN) simple brin. Ils sont classés en quatre types distincts en fonction de leurs principales caractéristiques antigéniques : A, B C et D. Les virus grippaux les plus importants pour l'homme sont ceux de la grippe A, qui infectent diverses espèces mammifères et aviaires, et ceux de la grippe B, qui sont responsables des épidémies saisonnières, alors que les virus de type C provoquent une maladie généralement bénigne.

- Sur la base de leurs protéines de surface<sup>6</sup>, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), les virus de type A sont classés en sous-types notés HxNy. Les sous-types qui ont causé des pandémies par le passé incluent les virus grippaux A H1N1, H2N2, H3N2 et H1N1pdm09, alors que les virus H3N2 et H1N1pdm09 continuent d'être à l'origine d'épidémies en tant que virus grippaux saisonniers.
- Les virus de type B infectent quasi-exclusivement l'homme. On distingue deux lignées de virus de type B, B-Yamagata et B-Victoria.

Tous les virus grippaux subissent une dérive antigénique, à savoir une accumulation de mutations antigéniques mineures résultant de modifications des séquences d'acides aminés sur les principaux sites antigéniques de l'hémagglutinine (HA) et de la neuraminidase (NA). À mesure que ces mutations s'accumulent, les nouveaux variants sont moins susceptibles d'être neutralisés par les anticorps contre une souche précédemment en circulation qui ont été produits par l'organisme à la suite d'une infection (ou d'une vaccination). Il est donc nécessaire de disposer de nouveaux vaccins conférant une protection contre les nouvelles souches et de proposer une vaccination annuelle.

- En général, seuls 1 ou 2 sous-types des virus grippaux A circulent chez l'homme au cours d'une saison grippale donnée.
- Pour les virus grippaux B, les deux lignées antigéniquement différentes, Victoria et Yamagata, sont à prendre en compte dans la formulation des vaccins contre la grippe saisonnière.
- Contrairement aux virus grippaux A, qui sont impliqués à la fois dans la grippe saisonnière et la grippe pandémique, les virus grippaux B ne sont responsables que de la grippe saisonnière.
- Généralement, seules 1 ou 2 souches de virus grippaux circulent en même temps dans une région ou un pays donné. Cependant, différents sous-types A (H1, H3) et différentes lignées de virus B peuvent prédominer dans différentes zones géographiques au cours d'une même saison.

<sup>6</sup> Les sous-types sont déterminés par la nature des protéines présentes à leur surface (il existe 18 sortes d'hémagglutinine, ou H, et 11 sortes de neuraminidase ou N).

Les virus grippaux A peuvent également subir des modifications antigéniques rapides, donnant lieu à ce qu'on appelle une « variation antigénique majeure ». Il est probable que le mécanisme mis en jeu repose sur l'échange d'informations génétiques entre différentes souches de virus grippaux A coinfectant un même hôte (par exemple, les porcs, les oiseaux, voire les êtres humains). Cela accroît le risque d'émergence d'un virus grippal à potentiel pandémique.

### **Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie**

Le virus de la grippe induit une infection respiratoire aiguë. Habituellement bénigne, elle se traduit par de la fièvre, de l'asthénie, des courbatures, des céphalées et des signes respiratoires (toux, gorge irritée, rhinite). La guérison se fait habituellement en 1 semaine avec un simple traitement symptomatique mais certains patients ayant des facteurs de risque (personnes âgées, femmes enceintes personnes porteuses de comorbidités ou immunodéprimées) peuvent développer des complications, allant jusqu'à l'hospitalisation (y compris en réanimation), voire le décès.

### **Épidémiologie**

Les estimations fournies par Santé publique France montrent qu'en moyenne chaque année, les systèmes de surveillance en France métropolitaine recensaient plus d'un million de consultations en médecine de ville, plus de 20 000 hospitalisations et environ 9 000 décès liés à la grippe, concentrés sur une durée moyenne de 10 semaines d'épidémie, et ce avec des variations importantes d'une épidémie à l'autre. Ces chiffres soulignent l'impact considérable de la grippe saisonnière pour la santé publique. Il est par ailleurs important de noter que les données issues de la médecine de ville et des hospitalisations sous-estiment fortement le fardeau réel de la grippe saisonnière.

L'impact de la grippe diffère selon l'âge :

- les enfants âgés de moins de 15 ans, et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les cas de grippe et syndromes grippaux vus en consultation de médecine de ville (9 % pour les moins de 2 ans, 19 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) et aux urgences (14 % pour les moins de 2 ans, 23 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) ;
- les adultes âgés de 65 ans ou plus et les enfants âgés de moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation y compris en réanimation (respectivement 42 % et 16 % pour les hospitalisations ; 44 % et 4 % pour les admissions en réanimation) ;
- les adultes âgés de 65 ans et plus sont très nettement surreprésentés parmi les décès attribuables à la grippe (23 % des décès en réanimation). Néanmoins, le nombre estimé de décès liés à la grippe survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans a avoisiné un millier lors de certaines épidémies au cours de la période d'étude, ce qui représente un volume de décès non négligeable dans cette population<sup>7</sup>. Concernant les enfants, 10 % des décès en réanimation concernent les enfants âgés de 2-14 ans et 8 % les enfants de moins de 2 ans).

Les fluctuations observées, d'une saison à l'autre, de l'impact sur les différentes classes d'âges sont principalement dues à la diversité des virus grippaux circulant chaque année, qui ne touchent pas de manière homogène l'ensemble de la population. À titre d'exemple, la sévérité des épidémies de grippe tend à être plus marquée chez les personnes âgées de 65 ans et plus lorsque le sous-type grippal A(H3N2) domine, tandis que le sous-type A(H1N1)pdm09 a tendance à avoir un impact plus important chez les jeunes adultes.

<sup>7</sup> Les données de mortalité liées à la grippe pour la période 2011-2012 à 2019-2020 (estimées par un modèle développé par Santé publique France à partir des données de mortalité toutes causes (Insee)) sont comprises entre 18 [-174 ; 210] (saison 2013-2014) et 1216 [784 ; 1648] (saison 2012-2013) pour les 65-74 ans et entre 657 [-113 ; 1427] (saison 2013-2014) et 13 136 [11420 ; 14603] (données 2016-2017) pour les plus de 75 ans.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Pour rappel, la vaccination contre la grippe saisonnière en France, était recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, y compris pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, et pour certains professionnels, notamment ceux en contact régulier et prolongé avec les personnes à risque de forme sévère de grippe (conformément au calendrier vaccinal en vigueur).

Bien que la vaccination contre la grippe saisonnière constitue l'outil de santé publique le plus efficace pour lutter contre cette maladie, l'efficacité des vaccins peut varier d'une année sur l'autre, en fonction des virus grippaux en circulation et de l'adéquation du vaccin à ceux-ci, mais également du fait d'une couverture vaccinale non optimale dans les populations ciblées par les recommandations vaccinales.

La stratégie vaccinale a été actualisée le 2 février 2023 pour préciser la place du vaccin FLUENZ TETRA (cf. rubrique 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique<sup>4</sup>).

### *Couverture vaccinale*

Selon les données observationnelles rapportées par Santé publique France, le nombre exact des enfants à risque ciblés par la vaccination n'est pas connu : les médecins vaccinent les enfants avec une ALD (repérés par l'assurance maladie) mais aussi les enfants ayant une pathologie non prise en charge par une ALD (obésité, asthme, entourage d'une personne immunodéprimée, etc...). Par conséquent, il est difficile de calculer le taux réel de vaccination de la population ciblée.

En France métropolitaine l'estimation de la couverture vaccinale des personnes ciblées par la vaccination montre que celle-ci augmente avec l'âge.

- ➔ Lors de la saison 2021-2022, elle s'élevait à 13,9 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, à 17,2 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et 20,0 % chez les enfants âgés de 6 à 14 ans (versus à 36,2 % chez les sujets 15-64 ans et à 57,3 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus.)
- ➔ La couverture vaccinale en 2021-2022 (avec près de 15 millions de personnes concernées) est en baisse par rapport à la saison précédente (53,1 % versus 56,3 % pour l'ensemble des sujets à risque) mais elle est en augmentation par rapport à la saison 2019-2020 (53,1 % versus 48,2 % pour l'ensemble des sujets à risque). La couverture vaccinale de la saison 2020-2021 a été particulièrement élevée probablement en raison de la pandémie de COVID-19.

Dans les DOM, l'estimation de la couverture vaccinale montre qu'elle est très faible (15 % en 2021-2022 pour l'ensemble des sujets à risque), notamment chez les enfants et les personnes âgées de moins de 65 ans. En 2021-2022, la couverture vaccinale est en baisse par rapport aux saisons précédentes. Lors de la saison 2021-2022, elle s'élevait à 11,1 % chez les enfants âgés de moins de 2 ans, à 7,7 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et 7,6 % chez les enfants âgés de 6 à 14 ans (versus 9,8 % chez les sujets 15-64 ans et à 16,4 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus).

Si on se réfère à l'objectif de couverture vaccinale contre la grippe saisonnière défini par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qui est fixé à 75 % pour les populations ciblées par les recommandations (personnes à risque)<sup>8</sup>, la couverture vaccinale est insuffisante en France.

<sup>8</sup> Ministère des solidarités et de la santé. Vaccination contre la grippe 2021-2022 : ce n'est pas parce qu'on n'en parle plus que la grippe a disparu. 21/10/2021. Disponible sur : [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/info\\_presse\\_grippe\\_14\\_10\\_2021.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/info_presse_grippe_14_10_2021.pdf) [Consulté le 31/10/2023].

## Traitements médicamenteux

Quatre vaccins antigrippaux sont intégrés à la stratégie de vaccination actuelle chez les enfants : les vaccins quadrivalents FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA (Tableau I).

Tableau I. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis (motif)	SMR (ISP)	ASMR
<b>Vaccin grippal quadrivalent, inactivé</b>				
FLUARIXTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) GlaxoSmithKline	« FLUARIXTETRA est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants <b>à partir de 6 mois</b> pour prévenir la grippe causée par 2 sous-types de virus grippal A et 2 lignées de virus grippal B contenus dans le vaccin (voir rubrique 5.1 du RCP).  L'utilisation de FLUARIXTETRA doit se baser sur les recommandations officielles.  La revaccination annuelle avec ce vaccin est recommandée car l'immunité diminue au cours de l'année suivant la vaccination et les souches circulantes de virus de la grippe peuvent changer d'une année à l'autre »	24/05/2023 (réévaluation)	IMPORTANT (Oui)	<b>ASMR V</b> dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.
FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) Arrow Génériques	« Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant <b>à partir de 2 ans</b> .  FLUCELVAX TETRA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »	24/05/2023 (réévaluation)	IMPORTANT (Oui)	<b>ASMR V</b> dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) Viartis Médical	« 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 <b>à partir de 6 mois</b> .  L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. »	24/05/2023 (réévaluation)	IMPORTANT (Oui)	<b>ASMR V</b> dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) Sanofi Pasteur Europe	« VAXIGRIPTETRA est indiqué 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 pour : – l'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants <b>à partir de l'âge de 6 mois</b> . – la protection passive des nourrissons âgés de <b>moins de 6 mois</b> et	24/05/2023 (réévaluation)	IMPORTANT (Oui)	<b>ASMR V</b> dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.

nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP).

VAXIGRIPTETRA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »

### → Traitements non-médicamenteux

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.

## 2.3 Couverture du besoin médical

**Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives vaccinales disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin de disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'efficacité vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique.**

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Rappel des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 29 avril 2015)<sup>1</sup>

**Les données de FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) dans la prévention de la grippe chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans inclus, reposent principalement sur données issues de la recommandation vaccinale du HCSP du 10 juillet 2014<sup>9</sup> et prises en compte dans l'évaluation de la Commission en avril 2015, telles qu'elles sont rappelées ci-après :**

« FLUENZ TETRA est un vaccin grippal tétravalent, vivant atténué, administré par voie nasale. Il ne diffère du vaccin FLUENZ, formulation trivalente, que par l'adjonction d'une souche de virus de type B supplémentaire, de sorte qu'il contient les deux lignées de virus B qui circulent alternativement ou concomitamment depuis de nombreuses années.

Considérant ces similarités structurelles, le développement clinique de FLUENZ TETRA n'a comporté qu'une seule étude de phase III chez l'enfant de 2 à 17 ans visant à démontrer que l'immunogénicité induite par ce vaccin tétravalent était non-inférieure à celle induite par le vaccin trivalent FLUENZ. En effet, le laboratoire a considéré que les données cliniques d'efficacité protectrice et de tolérance obtenues avec le vaccin trivalent FLUENZ étaient extrapolables au vaccin tétravalent dès lors que la non-infériorité était démontrée. Cette stratégie de développement proposée dans le cadre de la procédure d'autorisation de mise sur le marché a été validée par l'EMA.

Ainsi, une étude de phase III ayant inclus environ 2 300 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans sans facteur de risque, a démontré que l'immunité induite par FLUENZ TETRA était non-inférieure à celle induite par FLUENZ, en termes de moyenne géométrique des titres en anticorps IHA (critère principal). De même, les taux de séroconversion et les pourcentages de sujets avec un titre en

<sup>9</sup> HCSP. Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FLUENZ TETRA. 10 juillet 2014. Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=448> [Consulté le 21/12/2023].

anticorps IHA post-vaccination  $\geq 32$  ont été similaires dans les deux groupes, quelle que soit la souche vaccinale (critères secondaires).

Il a néanmoins été observé une réponse immunitaire faible vis-à-vis des deux souches de type A, H1N1 et H3N2, par rapport aux souches de type B, quel que soit le critère évalué. En particulier les taux de séroconversion ont été de l'ordre de 40 % pour les souches B et nettement plus faibles pour les souches A, inférieurs à 10 %. Cette moindre réponse immunitaire a été observée aussi bien avec FLUENZ TETRA qu'avec FLUENZ.

Globalement, on peut s'interroger sur la pertinence clinique de mesurer les taux d'anticorps sériques dans la mesure où il s'agit d'un vaccin vivant qui induit principalement une immunité locale, via la production d'IgA au niveau de la muqueuse de l'arbre respiratoire supérieur. Sur ce point, l'EMA a indiqué qu'il n'existait actuellement aucune méthode standardisée et validée permettant d'isoler et de quantifier ces IgA. Ainsi l'interprétation clinique de ces résultats est difficile, d'autant qu'il n'a pas été établi de corrélat de protection contre la grippe fondé sur le titrage des anticorps sériques pour ces vaccins vivants administrés par voie nasale.

Bien que cette étude ait montré une immunogénicité de FLUENZ TETRA non-inférieure à celle de FLUENZ, elle ne permet pas de conclure sur l'impact de l'ajout d'une 4<sup>ème</sup> souche en termes d'efficacité protectrice contre la grippe. Dans le cadre du PGR, une étude observationnelle a été demandée afin de comparer l'efficacité en vie réelle de FLUENZ TETRA versus les vaccins grippaux inactivés ou l'absence de vaccination.

Pour rappel, au cours des 3 études ayant évalué le vaccin FLUENZ versus les vaccins trivalents inactivés, l'incidence de la grippe avait été plus faible dans les groupes vaccinés avec FLUENZ que dans les groupes vaccinés par un vaccin trivalent inactivé (VTI), de l'ordre de 35 % à 53 % selon les études (soit 1 % à 2,5 % en valeurs absolues).

D'après les données issues de cette étude clinique, le profil de tolérance de FLUENZ TETRA apparaît similaire à celui de FLUENZ. Globalement, la vaccination par le vaccin tétravalent n'a pas entraîné davantage d'événements indésirables que celle par le vaccin trivalent. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec FLUENZ TETRA ont été la congestion nasale/rhinorrhée, la céphalée, la perte d'appétit et le malaise.

La tolérance de FLUENZ TETRA n'a pas été évaluée dans les populations pédiatriques à risque telles que les sujets asthmatiques, présentant une affection respiratoire ou immunodéprimés. Par similitude avec FLUENZ, qui a fait l'objet d'un développement clinique plus large, les mêmes restrictions et mises en garde d'utilisation ont été intégrées au RCP de FLUENZ TETRA, en particulier la contre-indication chez les nourrissons de moins de 2 ans en raison de l'augmentation de la fréquence des épisodes de sifflements dans cette population. Ce vaccin ne peut être utilisé chez les sujets présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement en l'absence d'études cliniques dans ces populations. S'agissant d'un vaccin vivant, il ne peut être administré chez les sujets immunodéprimés.

Considérant les données issues des études cliniques limitées avec FLUENZ TETRA, l'EMA a demandé la mise en place de trois études observationnelles afin de pouvoir comparer sa tolérance à celle des vaccins grippaux inactivés, d'évaluer sa tolérance dans des populations à risque et de comparer l'efficacité en vie réelle de FLUENZ TETRA à celle des vaccins grippaux inactivés. »

## 3.2 Nouvelles données fournies

**Les nouvelles données soumises par le laboratoire sur le vaccin FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) dans la prévention de la grippe chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans inclus sont détaillées dans le RCP en vigueur et dans les**

## recommandations du collège de la HAS, relatives à la révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière<sup>4</sup>.

Seules les données d'efficacité et d'immunogénicité portant sur le vaccin antigrippal vivant atténué (FLUENZ ou FLUENZ TETRA), issues de la recommandation vaccinale de la HAS de février 2023<sup>4</sup>, seront détaillées dans le présent avis. A contrario, les données d'efficacité et d'immunogénicité portant uniquement sur les vaccins antigrippaux inactivés ne seront pas présentées.

Il s'agit de :

- Une revue Cochrane avec méta-analyses de 2018 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants en bonne santé. La revue a inclus 41 essais randomisés publiés entre 1979 et 2016 (totalisant plus de 200 000 enfants âgés de plus de 2 ans) et comparé les vaccins trivalents atténués ou inactivés à un placebo ou à l'absence de vaccination. Les études incluses dans les méta-analyses ont été menées sur des saisons grippales uniques aux États-Unis, en Europe de l'Ouest, en Russie et au Bangladesh, entre 1984 et 2013<sup>10</sup> ;
- Une revue Cochrane avec méta-analyses de 2017 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal dans la réduction de la survenue d'une otite moyenne aiguë (OMA) chez le nourrisson et l'enfant. La revue a inclus 11 essais publiés entre 1994 et 2009, totalisant 17 123 enfants âgés de 6 mois à 6 ans (6 essais dans des pays à revenu élevé et 5 essais multicentriques dans des pays à revenu élevé, intermédiaire et faible)<sup>11</sup> ;
- Cinq revues systématiques avec méta-analyses publiées entre 2017 et 2022 en complément de revues Cochrane :
  - Trois revues ont évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière des enfants âgés de moins de 18 ans, en termes de prévention contre la grippe<sup>12,13,14</sup> ;
  - Une revue ayant évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière sur les OMA, les hospitalisations liées à la grippe<sup>15</sup> ;
  - Une seule revue évalue l'efficacité indirecte de la vaccination des enfants d'âge scolaire sur la prévention de la grippe chez les personnes vivant dans l'environnement proche des enfants<sup>16</sup> ;

<sup>10</sup> Jefferson T et al. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Feb 1;2(2):CD004879.

<sup>11</sup> Norhayati MN et al. Influenza vaccines for preventing acute otitis media in infants and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 17;10(10):CD010089.

<sup>12</sup> Boddington NL et al. Effectiveness of Influenza Vaccination in Preventing Hospitalization Due to Influenza in Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2021 Nov 2;73(9):1722-1732.

<sup>13</sup> Mallory RM et al. A systematic review and meta-analysis of the effectiveness of LAIV4 and IIV in children aged 6 months to 17 years during the 2016-2017 season. *Vaccine.* 2020 Apr 16;38(18):3405-3410.

<sup>14</sup> Caspard H et al. Live-Attenuated Influenza Vaccine Effectiveness in Children From 2009 to 2015-2016: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Jul 24;4(3):ofx111.

<sup>15</sup> Minozzi S et al. Comparative efficacy and safety of vaccines to prevent seasonal influenza: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022 Mar 25;46:101331.

<sup>16</sup> Yin JK et al. Systematic Review and Meta-analysis of Indirect Protection Afforded by Vaccinating Children Against Seasonal Influenza: Implications for Policy. *Clin Infect Dis.* 2017 Sep 1;65(5):719-728.

- Cinq revues systématiques sans méta-analyse<sup>17,18,19,20,21</sup> dont une revue concernant le projet DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness*) qui est un projet multi-centrique public-privé financé par l'IMI (*Innovative medicines initiative*)<sup>22</sup>. DRIVE est une plateforme qui a pour objectif d'évaluer chaque année l'efficacité du vaccin contre la grippe ;
- Trois études publiées postérieurement aux méta-analyses ayant évalué l'efficacité directe de la vaccination contre la grippe saisonnière chez l'enfant sans comorbidité, en particulier la prévention de l'infection<sup>23,24,25</sup> sauf une étude (Sinnathamby et al .2022) qui a évalué l'efficacité directe et indirecte de la vaccination contre la grippe ;
- Deux enquêtes française et américaine ayant évalué l'impact de la voie d'administration sur l'acceptabilité de la vaccination antigrippal<sup>26,27</sup>.

Par ailleurs, le laboratoire a également fourni 9 autres études :

- Deux études observationnelles, l'une finlandaise<sup>28</sup> et l'autre britannique<sup>29</sup> dont l'objectif était de montrer l'impact de l'introduction du vaccin FLUENZ TETRA dans la population pédiatrique notamment en termes de couverture vaccinale ;
- Trois études observationnelles<sup>30,31,32</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'impact de la grippe sur la qualité de vie des enfants et de leurs parents, l'absentéisme scolaire et professionnel ;
- Deux études observationnelles<sup>33,34</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur l'organisation des soins de la vaccination avec un vaccin vivant atténué chez les enfants ;

<sup>17</sup> Stuurman AL et al. DRIVE Public Partners. Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe - Results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine*. 2021 Jun 29;39(29):3964-3973.

<sup>18</sup> Orrico-Sánchez A et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination in healthy children. A review of current evidence. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Aug-Sep;41(7):396-406.

<sup>19</sup> Bansal A et al. Safety, Immunogenicity, Efficacy and Effectiveness of Inactivated Influenza Vaccines in Healthy Pregnant Women and Children Under 5 Years: An Evidence-Based Clinical Review. *Front Immunol*. 2021 Oct 6;12:744774.

<sup>20</sup> Friedman L et al. Exploring indirect protection associated with influenza immunization - A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2019 Nov 20;37(49):7213-7232.

<sup>21</sup> Lindsey BB et al. The efficacy, effectiveness, and immunogenicity of influenza vaccines in Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2019 Apr;19(4):e110-e119.

<sup>22</sup> *Innovative medicines initiative* : l'initiative technologique conjointe en matière de médicaments innovants a pour finalité, de permettre une meilleure coopération entre les industriels d'un domaine et les scientifiques.

<sup>23</sup> Sinnathamby MA et al. Uptake and impact of vaccinating primary school children against influenza: Experiences in the fourth season of the live attenuated influenza vaccination programme, England, 2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Jan;16(1):113-124.

<sup>24</sup> Boddington NL et al. Live-attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalization in children aged 2-6 years, the first three seasons of the childhood influenza vaccination program in England, 2013/14-2015/16. *Influenza Other Respir Viruses*. 2022 Sep;16(5):897-905.

<sup>25</sup> Emborg HD et al. A late sharp increase in influenza detections and low interim vaccine effectiveness against the circulating A(H3N2) strain, Denmark, 2021/22 influenza season up to 25 March 2022. *Euro Surveill*. 2022 Apr;27(15):2200278.

<sup>26</sup> Marien AG et al. Parental acceptance of an intranasal vaccine: Example of influenza vaccine. *Arch Pediatr*. 2019 Feb;26(2):71-74.

<sup>27</sup> Santibanez TA et al. Do parents prefer inactivated or live attenuated influenza vaccine for their children? *Vaccine*. 2018 Nov 19;36(48):7300-7305.

<sup>28</sup> Baum U et al. Effectiveness of 2 Influenza Vaccines in Nationwide Cohorts of Finnish 2-Year-Old Children in the Seasons 2015-2016 Through 2017-2018. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 5;71(8):e255-e261.

<sup>29</sup> Kassianos G et al. Implementation of the United Kingdom's childhood influenza national vaccination programme: A review of clinical impact and lessons learned over six influenza seasons. *Vaccine*. 2020 Aug 10;38(36):5747-5758.

<sup>30</sup> Fragaszy EB et al. Flu Watch Group. Effects of seasonal and pandemic influenza on health-related quality of life, work and school absence in England: Results from the Flu Watch cohort study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Jan;12(1):171-182.

<sup>31</sup> Chow MY et al. The impact of influenza-like illness in young children on their parents: a quality of life survey. *Qual Life Res*. 2014 Jun;23(5):1651-60.

<sup>32</sup> Thorrington D et al. Social and Economic Impacts of School Influenza Outbreaks in England: Survey of Caregivers. *J Sch Health*. 2017 Mar;87(3):209-216.

<sup>33</sup> Hardelid P et al. Effectiveness of live attenuated influenza vaccine in preventing amoxicillin prescribing in preschool children: a self-controlled case series study. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Mar 1;73(3):779-786.

<sup>34</sup> Pebody R et al. Live attenuated influenza vaccine effectiveness against hospitalisation due to laboratory-confirmed influenza in children two to six years of age in England in the 2015/16 season. *Euro Surveill*. 2017 Jan 26;22(4):30450.

- Deux études observationnelles<sup>35,36</sup> dont l'objectif était d'évaluer l'impact sur le recours aux consultations et hospitalisations chez l'adulte de la vaccination des enfants avec un vaccin vivant atténué.

Ces études ne seront pas détaillées en raison de leur faible qualité méthodologique et de leur non-intégration dans le RCP de FLUENZ TETRA et dans le rapport de la HAS de février 2023 qui définit la recommandation vaccinale de grippe saisonnière en pédiatrie<sup>4</sup>.

Les données de tolérances concernant le vaccin antigrippal vivant atténué seront résumées à la rubrique 3.3 Profil de tolérance du présent avis.

## Données d'efficacité des programmes de vaccination contre la grippe saisonnière

### → Efficacité directe et indirecte de la vaccination antigrippale chez les enfants sans comorbidité

*Revue systématique de la Cochrane, 2018<sup>10</sup>*

**En ce qui concerne l'efficacité directe de la vaccination** chez les enfants sans comorbidité en comparaison à un placebo ou à l'absence de vaccination, les auteurs ont conclu que la vaccination des enfants âgés de 3 à 16 ans :

- les vaccins vivants atténués diminuent la proportion d'enfants ayant eu une grippe confirmée de 18 % à 4 % (soit une efficacité vaccinale de 78 %, IC<sub>95%</sub> = [59 ; 89] ; niveau de confiance modéré) et diminuent le nombre de cas de syndrome grippal de 17 % à 12 % (soit une efficacité vaccinale de 31 %, IC<sub>95%</sub> = [20 ; 40] ; niveau de confiance faible). Les auteurs ont estimé qu'il faudrait que 7 enfants soient vaccinés pour prévenir 1 cas de grippe, et 20 pour prévenir 1 cas de syndrome grippal. Concernant l'efficacité contre les OMA, les auteurs ont identifié une étude qui montrait un risque similaire d'otite dans les deux groupes (RR = 0,98, IC<sub>95%</sub> = [0,95 ; 1,01]). Aucune donnée pertinente n'a été identifiée sur les risques d'hospitalisation ;
- les vaccins inactivés diminuent la proportion d'enfants ayant eu une grippe confirmée de 30 % à 11 % (soit une efficacité vaccinale de 64 %, IC<sub>95%</sub> = [52 ; 72] ; niveau de confiance élevé) et diminuent le nombre de cas de syndrome grippal de 28 % à 20 % (soit une efficacité vaccinale de 28 %, IC<sub>95%</sub> = [21 ; 35] ; niveau de confiance modéré). Les auteurs ont estimé qu'il faudrait que 5 enfants soient vaccinés pour prévenir 1 cas de grippe, et 12 pour prévenir 1 cas de syndrome grippal. Concernant l'efficacité sur les OMA, aucune différence n'a été démontrée entre les enfants vaccinés et les enfants non vaccinés (RR = 1,15, IC<sub>95%</sub> = [0,95 ; 1,40] ; niveau de confiance modérée). Les données disponibles étaient insuffisantes pour permettre de conclure à une efficacité de la vaccination antigrippale sur les hospitalisations, la fièvre et les nauées (niveau de confiance faible).

**En ce qui concerne l'efficacité indirecte de la vaccination** (vaccin vivant atténué ou vaccin inactivé) chez les enfants sans comorbidité en comparaison à un placebo ou à l'absence de vaccination, les auteurs de la revue ont conclu que les données disponibles étaient insuffisantes pour évaluer l'efficacité sur l'absentéisme scolaire et la nécessité pour les parents de s'absenter du travail. Aucune donnée pertinente n'a été identifiée sur les risques d'hospitalisation.

<sup>35</sup> Davies S. Annual Report of the Chief Medical Officer 2015. On the State of the Public's Health. Baby Boomers : Fit for the Future. Disponible sur : [https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a74b998e5274a3f93b484c9/CMO\\_baby\\_boomers\\_annual\\_report\\_2015.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/media/5a74b998e5274a3f93b484c9/CMO_baby_boomers_annual_report_2015.pdf) [Consulté le 03/11/2023].

<sup>36</sup> Rajaram S et al. Impact of increased influenza vaccination in 2-3-year-old children on disease burden within the general population: A Bayesian model-based approach. PLoS One. 2017 Dec 15;12(12):e0186739.

## Revue systématique de la Cochrane, 2017<sup>11</sup>

Les méta-analyses comparant les vaccins contre la grippe saisonnière (mono-, bi- ou trivalents) chez les enfants âgés de 6 mois à 6 ans versus placebo ou absence de vaccination ont montré :

- une réduction d'au moins un épisode d'OMA sur les 6 mois de suivi. Les auteurs concluent qu'il faudrait vacciner 25 enfants ( $IC_{95\%} = [12 ; 100]$ ) pour prévenir un épisode d'OMA ;
- une absence de différence entre les deux types de vaccins trivalents utilisés ;
- une réduction de l'utilisation d'antibiotiques chez les enfants vaccinés (2 essais, 1 223 enfants ;  $RR = 0,70$ ,  $IC_{95\%} = [0,59 ; 0,83]$ ) ;
- une absence de différence dans l'utilisation des autres soins de santé ;
- une augmentation de la fièvre (7 essais, 10 615 enfants ;  $RR = 1,15$ ,  $IC_{95\%} = [1,06 ; 1,24]$ ), des rhinorrhées (6 essais, 10 563 enfants ;  $RR = 1,17$ ,  $IC_{95\%} = [1,07 ; 1,29]$ ) et une absence de différence sur les pharyngites.

## Autres revues systématiques avec méta-analyse

Les résultats de la revue systématique de Minozzi et al. 2022<sup>15</sup> ont montré que :

Grippe confirmée en laboratoire :

- les vaccins trivalents inactivés sont plus efficaces que le placebo, chez les enfants < 18 ans (placebo versus vaccin :  $RR = 0,60$ ,  $IC_{95\%} = [0,48 ; 0,76]$ ) et chez ceux  $\leq 5$  ans (placebo versus vaccin :  $RR = 0,65$ ,  $IC_{95\%} = [0,51 ; 0,82]$ ) (bon niveau de preuve) ;
- l'hétérogénéité des méta-analyses comparant le placebo aux vaccins trivalents vivants atténués étant très élevée, les résultats sont ininterprétables quelle que soit la catégorie d'âges considérée ;
- le vaccin tétravalent inactivé est plus efficace que le placebo chez les enfants < 18 ans (placebo versus vaccin :  $RR = 0,51$ ,  $IC_{95\%} = [0,46 ; 0,56]$ ) et chez ceux  $\leq 5$  ans (placebo versus vaccin :  $RR = 0,51$ ,  $IC_{95\%} = [0,46 ; 0,56]$ ) (haut niveau de preuve) ;
- par rapport au vaccin trivalent inactivé, le vaccin trivalent vivant atténué est plus efficace ( $RR$  de grippe (inactivé versus vivant atténué) =  $0,52$ ,  $IC_{95\%} = [0,22 ; 0,82]$ ) dans la réduction de grippe confirmée en laboratoire.

Syndrome grippal :

- les vaccins trivalents inactivés ont une efficacité de 39 % chez les enfants d'âge < 18 ans mais les résultats ne sont pas significatifs chez ceux  $\leq 5$  ans (niveau de preuve modéré) ;
- les vaccins trivalents vivants atténués sont plus efficaces que le placebo chez les enfants < 18 ans (niveau de preuve modéré).

Otites moyennes aiguës, hospitalisation, décès :

- aucun des vaccins (trivalent inactivé, trivalent vivant atténué, tétravalent inactivé) ne s'est avéré plus efficace que le placebo.

En ce qui concerne les autres revues systématiques<sup>12,13,14,16</sup>, les méta-analyses réalisées sont en faveur d'une efficacité de la vaccination chez l'enfant sur la prévention de la grippe (efficacité qui varie avec la saison et le type de grippe) ou sur le risque de fièvre associée à une surinfection bronchique post-grippale. Aucune donnée issue de ces revues systématiques n'a rapporté un impact de la vaccination sur les OMA, les hospitalisations ou les décès chez l'enfant ayant une grippe confirmée. Globalement, aucune différence n'a été observée en ce qui concerne l'efficacité des vaccins selon le type de vaccin.

## Revue systématique sans méta-analyse

Les résultats de la revue systématique de Stuurman et al. 2021<sup>17</sup> ont montré que :

Au cours de la saison 2019/2020, qui représentait la troisième saison de DRIVE, les données ont été collectées auprès de douze sites d'étude, représentant 388 médecins traitants et pédiatres et 19 hôpitaux ; notamment, les données de quatre études en soins primaires (Autriche, Angleterre, Italie (n = 2 sites)), huit en milieu hospitalier (Finlande, France, Italie, Roumanie, Espagne [n = 4 sites]) et une étude de cohorte finlandaise observationnelle qui incluait 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans.

Les auteurs de la revue systématique ont réalisé une analyse des données collectées sur l'efficacité vaccinale contre la grippe saisonnière chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, méta-analyses ajustées en fonction des facteurs de confusion (âge, sexe, comorbidité ou non, nombre de visites médicales ou d'hospitalisations dans l'année qui précède, date, grossesse), et du site. Les auteurs n'ont pas analysé séparément les enfants par groupes d'âge, notamment pour les 6 mois-2 ans.

- ➔ Le diagnostic de grippe saisonnière a été confirmé par analyse biologique (RT-PCR pour la majorité, excepté pour deux sites espagnols où une détection antigénique a été utilisée conformément à leur routine clinique pédiatrique).
- ➔ Le critère de jugement était le nombre d'hospitalisations pour grippe compliquée ou non (quelle que soit la définition clinique).

Les résultats rapportés par les auteurs ont montré les éléments suivants :

- Étude contrôlée à test négatif : 2 370 enfants âgés de 6 mois à 17 ans ont été inclus et suivis en soins primaires (la couverture vaccinale était de 5,8 % chez les enfants ayant la grippe et de 13 % dans le groupe contrôle) et 1 391 enfants âgés de 6 mois à 17 ans ont été inclus et suivis en milieu hospitalier (la couverture vaccinale était de 3,3 % chez les enfants ayant la grippe et de 5,1 % dans le groupe contrôle). L'efficacité vaccinale contre la grippe chez les enfants en soins primaires a été estimée à 64 % (IC<sub>95%</sub> = [44 ; 80]) quelle que soit la marque de vaccin, et à 61 % (IC<sub>95%</sub> = [38 ; 77]) pour VAXIGRIP TETRA (spécialité vaccinale utilisée dans 58 % des cas) ;
- Étude observationnelle : la cohorte finlandaise a suivi 168 020 sujets-années d'enfants âgés de 6 mois à 6 ans (1 834 cas de grippe ont été recensés dont 81 % chez les enfants non vaccinés). Parmi les enfants vaccinés, les trois quarts ont reçu FLUENZ TETRA et un quart a reçu VAXIGRIP TETRA. L'efficacité vaccinale contre tous types de grippe a été de 68 %, IC<sub>95%</sub> = [58 ; 75] pour FLUENZ TETRA et de 71 %, IC<sub>95%</sub> = [56 ; 80] pour VAXIGRIP TETRA.

La revue systématique intégrant les résultats de l'essai multicentrique DRIVE confirment l'efficacité de la vaccination sur la prévention de la grippe chez l'enfant vacciné.

Les quatre autres revues systématiques sans méta-analyse<sup>18,19,20,21</sup> sont de qualité méthodologique inégale. L'efficacité vaccinale (vaccins inactivés trivalents ou tétravalent, vaccin trivalent vivant atténué) varie selon les études, les saisons grippales et les pays dont sont issues ces études, l'efficacité majeure concernant la prévention de la grippe chez les enfants vaccinés.

## Études publiées postérieurement aux méta-analyses

L'étude de Sinnathamby et al. 2022<sup>23</sup> a évalué l'impact direct et indirect de la vaccination sur la saison grippale 2016-2017 dans 3 groupes d'âges (< 5 ans, 5-10 ans et 11-16 ans), en comparant des zones pilotes dans lesquelles les enfants d'âge scolaire de primaire ont été vaccinés (couverture vaccinale comprise entre 44 % et 73 %) contre la grippe saisonnière et des zones non pilotes dans lesquelles

les enfants n'ont pas été vaccinés (couverture vaccinale comprise entre 37 % et 55 %). Les auteurs ont conclu que :

- la surmortalité cumulée, tous âges-toutes causes-confondues, par saison a été significativement plus élevée dans les zones pilotes, à la fois avant l'introduction de la vaccination (2011-2012 et 2012-2013) et après introduction du programme de vaccination (2013-2014 à 2016-2017). Les auteurs l'expliquent par la préexistence d'un excès de mortalité toutes causes, plus élevé dans ces zones pilotes avant la mise en place du programme de vaccination ;
- la surmortalité respiratoire, cumulée tous âges confondus, a été significativement plus élevée dans les zones pilotes au cours des saisons précédant l'introduction du programme ;
- les taux cumulés d'admissions et d'hospitalisations en soins intensifs pour grippe ont été comparables dans les zones pilotes et non pilotes pour les deux saisons précédant le début du programme de vaccination, alors que sur les trois saisons après le programme, ils ont été constamment inférieurs dans les zones pilote ;
- la réduction des hospitalisations pour grippe confirmée a été non significative dans tous les cas sauf pour un groupe d'âge (11 à 16 ans).

En conclusion, dans les populations dans lesquelles des enfants d'âge scolaire de primaire ont été vaccinés l'incidence de la grippe a diminué (mais cet effet n'a pas été systématiquement significatif selon les catégories d'âges). De même, les consultations cumulées de soins primaires pour syndrome grippal, les gripes confirmées, les hospitalisations et les passages aux urgences dans les zones pilotes ont été dans l'ensemble inférieures en nombre à celles observées dans les zones non pilotes. Cependant, les analyses par catégories d'âges n'ont pas permis de conclure à des différences significatives. La surmortalité toutes causes ou pour infection respiratoire a été plus élevée dans les zones pilotes que dans les zones non pilotes, avant et après introduction de la vaccination.

En ce qui concerne les autres études<sup>24,25</sup> les résultats ont montré une efficacité vaccinale dans la prévention de la grippe qui varie selon l'âge, la saison grippale et le type de virus entre 50 et 65 %.

### **Données d'impact de la voie d'administration sur l'acceptabilité de la vaccination**

Une étude française (Marien et al. 2019)<sup>26</sup> a évalué comparativement l'acceptabilité du vaccin vivant atténué contre la grippe administré par voie nasale à celle du vaccin injectable. Il s'agissait d'une étude rétrospective, incluant les parents (n = 67) d'enfants avec comorbidité (n = 79) et vaccinés contre la grippe par le vaccin vivant atténué durant la saison 2013-2014. L'importance de la vaccination a été reconnue par 99 % des parents, mais seulement 58 % d'entre eux ont accepté la forme injectable. Au total, 48 parents avaient des enfants qui, dans le passé, avaient reçu les 2 types de vaccins : leurs avis sur la qualité globale du vaccin, sur sa tolérance, ont été significativement meilleurs pour le vaccin vivant administré par voie nasale que pour le vaccin injectable. Enfin, concernant les vaccinations à venir pour leur enfant, 81 % préféreraient le vaccin vivant, principalement en raison de l'absence d'utilisation d'aiguille et/ou du caractère moins douloureux, et 18 % préféreraient le vaccin inactivé, en raison de la plus grande facilité d'administration ou par habitude.

**Les auteurs ont conclu que l'utilisation des vaccins contre la grippe administrés par voie nasale devrait augmenter la couverture vaccinale, en raison de leur meilleure acceptabilité par les parents. Ils ont signalé néanmoins que des études similaires réalisées en Allemagne, aux États-Unis et au Japon ne retrouvaient pas ce même type de préférence. Les limites de l'étude française résultent dans le faible nombre de parents inclus, dans le caractère rétrospectif de l'étude, et du fait que seuls les parents ayant accepté de faire vacciner leur enfant contre la grippe ont été inclus.**

Une étude américaine (Santibanez et al. 2018)<sup>27</sup> a évalué les préférences des parents aux États-Unis concernant le choix du vaccin contre la grippe administré à leurs enfants âgés de 2 à 17 ans (vaccin vivant atténué par voie nasale ou vaccin inactivé par voie intramusculaire). L'étude a porté sur 2 saisons successives avec 20 649 enfants vaccinés en 2014-2015 et 19 951 en 2015-2016. En 2014, 55 % des parents d'enfants vaccinés interrogés (54 % en 2015) n'ont rapporté aucune préférence quant au choix du vaccin, 23 % (22 % en 2015) ont préféré le vaccin vivant atténué et 22 % (25 % en 2015) ont préféré le vaccin inactivé. Au total, sur les 8 460 parents interrogés, 4 258 ont préféré le vaccin vivant atténué et 4 202 ont préféré le vaccin inactivé. La principale raison pour préférer le vaccin atténué a été la voie d'administration dans 71 % des cas. La principale raison pour préférer le vaccin inactivé a été l'efficacité supposée meilleure dans 29 % des cas.

**Les auteurs ont conclu que la majorité des parents n'avaient pas de préférence quant au choix du vaccin. A noter que cette étude concerne, comme l'étude française, des parents ayant par définition déjà accepté la vaccination de leur enfant.**

### 3.3 Profil de tolérance

#### Données des études cliniques

Les données de tolérance reposent sur l'ensemble des études cliniques ayant évalué les versions trivalente (FLUENZ) et quadrivalente (FLUENZ TETRA) du vaccin antigrippal vivant atténué, en cohérence avec les données mentionnées dans le RCP de FLUENZ TETRA : « L'expérience relative à la tolérance du vaccin trivalent FLUENZ est pertinente pour l'utilisation de FLUENZ TETRA car FLUENZ TETRA (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est identique à FLUENZ, la seule différence étant l'ajout d'une quatrième souche (une deuxième souche B) au sein de FLUENZ TETRA ».

Les autres données de tolérance concernant uniquement les vaccins antigrippaux inactivés mentionnées dans la recommandation vaccinale de la HAS de février 2023 ne seront pas présentées dans cet avis<sup>4</sup>.

*Revue systématique avec méta-analyse publiée par Halsey et al. en 2015<sup>37</sup>*

Cette revue s'est intéressée spécifiquement à la sécurité d'emploi des vaccins contre la grippe saisonnière de tous types (vivants atténués, inactivés, monovalent, bivalent, trivalent, tétravalent, à virion entier, à virus fractionné, avec ou sans adjuvant, avec antigène de surface) avec un focus spécifique concernant les vaccins utilisés chez l'enfant âgé de 6 à 18 mois. Au total 6 001 publications ont été colligées sur les effets secondaires en lien avec les vaccins antigrippaux et 108 vaccins différents ont été identifiés. Seules les données issues d'essais cliniques contrôlés, d'études épidémiologiques en population, ainsi que d'études apportant des données sur la physiopathologie, ont été analysées, excluant les cas cliniques, les séries de cas, les données de surveillance en vie réelle de pharmacovigilance.

Les événements indésirables et leur fréquence d'apparition rapportés avec tous les types de vaccin antigrippaux ont été : les myalgies (fréquent), les convulsions fébriles (rare) et l'hypersensibilité (rare).

Les événements indésirables et leur fréquence d'apparition rapportés uniquement avec les vaccins antigrippaux vivants atténués ont été : la rhinorrhée (très rare) et la congestion nasale (fréquent).

<sup>37</sup> Halsey NA et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. Vaccine. 2015 Dec 30;33 Suppl 5:F1-F67.

*Etude contrôlée randomisée publiée par Baxter et al. en 2018<sup>38</sup>*

Cette étude a évalué si l'administration du vaccin vivant atténué par voie intranasale était liée à un surrisque d'asthme chez les enfants vaccinés entre l'âge de 18 et 35 mois qui ont été suivis sur 14 années. Tous les enfants âgés de moins de 3 ans ont été inclus, totalisant 1 151 enfants âgés de 12 à 35 mois (503 (44 %) âgés de 12 à 23 mois et 651 (56 %) de 24 à 35 mois), et ayant reçu 2 doses (762 enfants (66 %) de vaccin vivant atténué ou de placebo (389 enfants (34 %)), dont 761 enfants ont pu être suivis. Le risque relatif de survenue d'un asthme dans le groupe vacciné a été de 1,1 %, (IC<sub>95%</sub> = [0,88 ; 1,41], p = 0,38). **Concernant le risque de survenue d'asthme après vaccination par le vaccin vivant atténué avant l'âge de 3 ans, les auteurs concluent à l'absence d'augmentation du risque.**

### **Données issues du Plan de Gestion de Risques**

FLUENZ TETRA dispose d'un plan de gestion des risques (version 11 du 31 août 2022) qui ne comporte aucun risque important identifié ou potentiel, ni d'information manquante.

### **Données issues du RCP en vigueur**

« Résumé du profil de tolérance

L'expérience relative à la tolérance du vaccin trivalent FLUENZ est pertinente pour l'utilisation de FLUENZ TETRA car FLUENZ TETRA (vaccin grippal vivant atténué, nasal) est identique à FLUENZ, la seule différence étant l'ajout d'une quatrième souche (une deuxième souche B) au sein de FLUENZ TETRA.

Les données sur la tolérance en cas d'utilisation de FLUENZ TETRA proviennent d'études cliniques avec FLUENZ TETRA chez 2 231 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans, d'études cliniques avec FLUENZ chez plus de 29 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans et d'études de tolérance post-autorisation avec FLUENZ chez plus de 84 000 enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans. Des données de tolérance supplémentaires ont été obtenues lors de l'expérience en post-commercialisation avec FLUENZ.

Dans les études cliniques, le profil de tolérance de FLUENZ TETRA était similaire au profil de tolérance de FLUENZ. L'effet indésirable le plus fréquemment observé lors des études cliniques chez les patients était une congestion nasale/rhinorrhée.

Liste des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont rapportées comme suit : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Peu fréquent ( $\geq 1/1 000$ ,  $< 1/100$ ), Rare ( $\geq 1/10 000$ ,  $< 1/1 000$ ), Très rare ( $< 1/10 000$ ).

*Affections du système immunitaire*

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité (y compris œdème facial, urticaire et, très rarement, réactions anaphylactiques)

*Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Très fréquent : diminution de l'appétit

*Affections du système nerveux*

---

<sup>38</sup> Baxter RP et al. Live Attenuated Influenza Vaccination Before 3 Years of Age and Subsequent Development of Asthma: A 14-year Follow-up Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2018 May;37(5):383-386.

Fréquent : céphalées

*Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales*

Très fréquent : congestion nasale/rhinorrhée

Peu fréquent : épistaxis

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Peu fréquent : éruption cutanée

*Affections musculo-squelettiques et systémiques*

Fréquent : myalgie

*Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

Très fréquent : malaise

Fréquent : fièvre

*Population pédiatrique*

Dans une étude clinique contrôlée versus un vaccin grippal injectable (MI-CP111), une augmentation du nombre d'hospitalisations (toutes causes confondues) a été observée dans les 180 jours suivant l'administration de la dernière dose du vaccin, chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 11 mois (6,1 % avec FLUENZ contre 2,6 % avec le vaccin grippal injectable). La plupart des hospitalisations étaient dues à des infections des voies respiratoires et gastro-intestinales et sont survenues plus de 6 semaines après la vaccination. Le taux d'hospitalisations n'a pas augmenté chez les patients âgés de 12 mois et plus ayant reçu FLUENZ. Dans cette étude, une augmentation de la fréquence des épisodes de sifflement sur 42 jours a été observée chez les nourrissons et les enfants âgés de 6 à 23 mois (5,9 % avec FLUENZ contre 3,8 % avec le vaccin grippal injectable). La fréquence des épisodes de sifflement n'a pas augmenté chez les patients âgés de 24 mois et plus ayant reçu FLUENZ. L'utilisation de FLUENZ TETRA n'est pas indiquée chez les nourrissons et les enfants âgés de moins de 24 mois (voir rubrique 4.2 du RCP).

De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré et d'exacerbation des symptômes du syndrome de Leigh (encéphalomyopathie mitochondriale) ont également été observés après commercialisation avec FLUENZ. »

### **3.4 Données d'utilisation**

Sans objet.

### **3.5 Commodité d'emploi ou amélioration du parcours de soins**

FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin concernée au regard de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.

### **3.6 Programme d'études**

Sans objet.

## 4. Discussion

Sur la base des données d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) sur la morbidité, en particulier dans la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire et de l'incidence des syndromes grippaux, au même titre que les autres vaccins antigrippaux quadrivalent, inactivés.

Quel que soit le type de vaccin (vivant atténué ou inactivé), il n'existe peu ou pas de données de bonne qualité méthodologique sur l'efficacité vaccinale sur les complications ou les hospitalisations liées à la grippe ainsi que sur la mortalité.

En raison de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille, il est attendu un impact supplémentaire sur le parcours de soins et/ou de vie des sujets vaccinés.

En conséquence, FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

## 5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

### 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

#### 5.1.1 Enfants avec comorbidités<sup>9,39</sup>

D'après le calendrier vaccinal en vigueur, la vaccination est recommandée chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée, à savoir :

- ➔ 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 :
  - 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 ;

<sup>39</sup> Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. Juin 2023. Disponible : <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal> [Consulté le 21/12/2023].

- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires ;
- antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
- diabète de type 1 et de type 2 ;
- maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;
- 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 quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
- ➔ les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m<sup>2</sup>, sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- ➔ les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'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 ;
- ➔ ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

### 5.1.2 Enfants sans comorbidités<sup>4</sup>

**Au terme de son évaluation, la HAS recommande que la vaccination contre la grippe saisonnière puisse être proposée chaque année aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, sans qu'elle soit rendue obligatoire. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale FLUENZ TETRA, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.** En cas d'indisponibilité de ce vaccin, la HAS rappelle que les quatre autres vaccins antigrippaux (FLUARIX TETRA, VAXIGRIP TETRA, INFLUVAC TETRA, FLUCELVAX TETRA) qui disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) chez l'enfant peuvent être utilisés.

Pour accompagner le déploiement de cette vaccination, la HAS recommande que soient développés des supports d'information adaptés aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (médecins, infirmiers, pharmaciens, sage-femmes, etc.) et au grand public, notamment en milieu scolaire.

En-dessous de l'âge de 2 ans, la HAS estime que l'intégration de cette vaccination dans le calendrier des vaccinations soulève des questions d'acceptabilité et rappelle que les données disponibles dans cette tranche d'âge sur l'efficacité de la vaccination antigrippale demeurent limitées et ne permettent pas de conclure sur les bénéfices attendus chez les enfants sans comorbidités de moins de 2 ans.

La HAS rappelle que la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année à partir de 6 mois pour les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée et en particulier pour les femmes enceintes (quel que soit le trimestre de la grossesse) et l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave (personnes résidant sous le même toit, assistant(te) maternel(le), professionnels de santé et les personnes en contact régulier avec le nourrisson).

Cette recommandation vaccinale sera revue en fonction de l'évolution des connaissances disponibles, notamment au regard de nouvelles données d'utilisation à long terme sur l'efficacité et la sécurité et de la mise à disposition de nouveaux vaccins.

### → Dans le périmètre du remboursement :

**La Commission de la Transparence considère que FLUENZ TETRA doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (recommandations du HCSP du 10 juillet 2014 et celles de la HAS du 2 février 2023) pour la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec et sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus.**

**La Commission salue l'élargissement de la population vaccinale à l'ensemble des enfants âgés de 2 ans à 17 ans révolus conformément aux recommandations formulées dans ses avis précédents et soutient l'utilisation préférentielle de FLUENZ TETRA, vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, administré par voie intranasale, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de février 2023.**

A noter que ce vaccin ne peut pas être utilisé pour vacciner certaines populations pourtant ciblées par les recommandations. En effet, comme mentionné dans son RCP, FLUENZ TETRA :

- est contre-indiqué chez les enfants et adolescents immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage, s'agissant d'un vaccin vivant ;
- ne doit pas être utilisé chez les enfants et adolescents présentant un asthme sévère ou des épisodes de sifflement ;
- ne doit pas être utilisé chez les nourrissons et enfants de moins de 24 mois, pour des raisons de sécurité liées à l'augmentation des taux d'hospitalisation et d'épisodes de sifflement dans cette population.

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.

## 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les CCP de FLUENZ TETRA sont les autres vaccins

antigrippaux indiqués dans la prévention de la grippe chez l'enfant âgé de 2 à 17 ans inclus : FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA.

## 5.3 Service Médical Rendu

### 5.3.1 Enfants avec comorbidités

- 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.
- La spécialité FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives vaccinales, à savoir FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA.
- FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

### → 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 notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (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 et de la tolérance comparables entre les vaccins grippaux quadrivalents disponibles,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,
- de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie en raison de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.

FLUENZ TETRA est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que les autres vaccins quadrivalents disponibles (FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA) chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 2 ans 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 FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal), reste important dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur du HCSP datant du 10 juillet 2014.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur du HCSP du 10 juillet 2014 et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

### 5.3.2 Enfants sans comorbidités

- 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.
- La spécialité FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives vaccinales, à savoir FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA.
- FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

#### → 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 notamment chez les personnes ayant des facteurs de risques particuliers (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 et de la tolérance comparables entre les vaccins grippaux quadrivalents disponibles,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

- de l'impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et/ou de vie en raison de son administration par voie intranasale permettant une meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille.

FLUENZ TETRA est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que les autres vaccins quadrivalents disponibles (FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA) chez les nourrissons et les enfants âgés de plus de 2 ans 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 FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal), est important dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 2 février 2023.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités de FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.**

- **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

### 5.4.1 Enfants avec comorbidités

**Au vu des données disponibles, la Commission considère que FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur du HCSP du 10 juillet 2014.**

### 5.4.2 Enfants sans comorbidités

Compte tenu :

- de l'immunogénicité induite par FLUENZ TETRA (vaccin antigrippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) non-inférieure à celle du vaccin antigrippal trivalent, vivant atténué, nasal (FLUENZ) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant (étude MI-CP208) ;
- de l'absence de données cliniques spécifiques avec le vaccin FLUENZ TETRA dont l'efficacité clinique est extrapolée à partir du vaccin trivalent FLUENZ ;

- de l'efficacité vaccinale (EV) démontrée avec les vaccins vivants atténués dans la réduction de l'incidence des cas de grippe confirmés en laboratoire (EV de 78 %, IC<sub>95%</sub> = [59 ; 89]) et des syndromes grippaux (EV de 31 %, IC<sub>95%</sub> = [20 ; 40]) issue de la revue Cochrane de 2018 ;
- de la supériorité démontrée du vaccin trivalent vivant atténué, nasal par rapport au vaccin trivalent inactivé en termes de réduction de l'incidence des cas de grippe confirmée en laboratoire : RR de grippe (inactivé versus vivant atténué) = 0,52, IC<sub>95%</sub> = [0,22 ; 0,82] (méta-analyse de Minozzi et al. 2022) ;
- de l'intérêt possible d'un vaccin antigrippal quadrivalent, vivant atténué, nasal quant à la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille, pouvant avoir un potentiel impact positif sur la couverture vaccinale ;
- de l'absence d'impact démontré en termes de réduction de l'incidence des otites moyennes aiguës, des pneumonies, des hospitalisations et de la mortalité et sans preuve clinique suffisante permettant de différencier les vaccins antigrippaux quadrivalents disponibles (vaccins inactivés ou vivants atténués) sur ces critères cliniques d'intérêt (revues Cochrane 2018 et 2017, Minozzi 2022, Stuurman 2021 et l'étude de Sinnathamby 2022) ;

**la Commission considère que FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 2 février 2023.**

## 5.5 Population cible

La population cible de la spécialité FLUENZ TETRA est représentée par les enfants âgés de 2 à 17 ans révolus pour lesquels une prévention vaccinale contre la grippe saisonnière est proposée chaque année, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

A partir des données de l'INSEE, le nombre d'enfants âgés de 2 à 17 ans révolus en France entière (DOM inclus) est estimé à 13 millions au 1<sup>er</sup> janvier 2023<sup>40</sup>.

Selon une hypothèse d'une couverture vaccinale maximale (100 %), correspondant à l'ensemble des enfants âgés de 2 à 17 ans révolus vaccinés, la population cible serait de 13 millions d'enfants à vacciner chaque année.

A partir des données de Santé Publique France, la couverture vaccinale pour la grippe saisonnière 2021/2022 est estimée à 17,2 % chez les enfants âgés de 2 à 5 ans et à 19,9 % chez les enfants âgés de 6 à 14 ans, en France entière<sup>4</sup>. Ces taux de couvertures concernent essentiellement des enfants à risques et ciblés par les précédentes recommandations nationales.

Selon une hypothèse d'une couverture vaccinale minimale de 20 %, correspondant aux enfants actuellement vaccinés, la population rejointe minimale serait de 2,6 millions d'enfants à vacciner chaque année.

**La population cible serait au maximum de 13 millions d'enfants à vacciner chaque année. Le nombre d'enfants à vacciner sera vraisemblablement compris entre 2,6 et 13 millions.**

<sup>40</sup> Institut nationale de la statistique et des études économiques. INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2023. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/outil-interactif/5014911/pyramide.htm#!y=2015&a=2,18&v=2&g&c=0> [Consulté le 15/09/2023].

## 5.6 Autres recommandations de la Commission

### → Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

### → Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

**La Commission salue l'élargissement de la population vaccinale à l'ensemble des enfants âgés de 2 ans à 17 ans révolus conformément aux recommandations formulées dans ses avis précédents et soutient l'utilisation préférentielle de FLUENZ TETRA, vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, administré par voie intranasale, compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille et conformément aux recommandations vaccinales de la HAS de février 2023.**

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.

### → Autres demandes

**La Commission rappelle que le vaccin FLUENZ TETRA, vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, est notamment contre-indiqué chez les enfants et adolescents ayant un déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur (cf. RCP pour plus de précisions).**

Conformément à son RCP en vigueur, **FLUENZ TETRA ne doit pas être administré aux enfants et adolescents ayant un asthme sévère ou une respiration sifflante en cours**, ce type de patient n'ayant pas fait l'objet d'études cliniques adaptées.

Il est également mentionné qu'il convient d'informer les personnes vaccinées que FLUENZ TETRA est un vaccin constitué d'un virus vivant atténué susceptible d'être transmis à des sujets immunodéprimés. Il est conseillé aux personnes vaccinées d'éviter, autant que possible, le contact étroit avec des sujets sévèrement immunodéprimés (ex : bénéficiaires d'une greffe de moelle osseuse nécessitant un isolement) pendant 1 à 2 semaines suivant la vaccination. Les études cliniques avec FLUENZ indiquent un pic d'incidence de présence du virus vaccinal 2 à 3 jours après la vaccination. **Dans les situations où le contact avec des patients sévèrement immunodéprimés ne peut être évité, le risque potentiel de transmission du virus vaccinal de la grippe doit être mis en balance avec le risque de contracter et transmettre un virus de la grippe de type sauvage.**

FLUENZ TETRA ne doit en aucun cas être injecté.

Il n'existe pas de données concernant la tolérance de l'administration intranasale de FLUENZ TETRA chez les enfants souffrant de malformations cranio-faciales non corrigées.