

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin grippal inactivé, antigène de surface,
préparé sur cultures cellulaires

FLUCELVAX,

suspension injectable en seringue préremplie

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 12 février 2025

- Vaccin antigrippal
- Adulte / Adolescent / Enfant (à partir de 2 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans et selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 6 février 2025).

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la Transparence considère que FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis du 6 février 2025) pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu. La Commission considère que FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière.
Population cible	La population cible serait au maximum de 30 millions de personnes à vacciner chaque année.
Demande de données	Sans objet.

Recommandations particulières

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.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données issues de l'avis de la HAS du 06 février 2025	12
3.3 Modification du parcours de soins	19
3.4 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	22
5.6 Autres recommandations de la Commission	22
6. Annexes	24

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – Février 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>Transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires), de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière.</p> <p>En effet, à la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténués contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation du virus depuis mars 2020¹. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents, comme mentionné dans le DGS-urgent du 06/01/2025².</p> <p>L'objectif des recommandations HAS sur FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) publiées le 06 février 2025³ a été d'acter la transition du vaccin FLUCELVAX, (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) de sa forme quadrivalente actuelle (FLUCELVAX TETRA) à une forme trivalente (FLUCELVAX) dans le cadre des futures campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière en France, et d'acter l'intégration du nouveau vaccin trivalent FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie, en prenant en compte les données déjà évaluées précédemment par la CTV et la CT.</p>
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans. FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires (J07BB02)</p> <p>La composition du vaccin trivalent FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires), nouvellement autorisé, est :</p> <ul style="list-style-type: none">– A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09 - souche analogue (A/Georgia/12/2022 CVR-167)– A/Darwin/6/2021 (H3N2) - souche analogue (A/Darwin/11/2021, de type sauvage)– B/Austria/1359417/2021 - souche analogue (B/Singapore/WUH4618/2021, de type sauvage)

¹ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

² DGS-Urgent N°2025_01. PASSAGEAUXVACCINS TRIVALENTS CONTRE LA GRIPPE SAISONNIERE POUR LA SAISON 2025-2026 ET ORGANISATION DES PRECOMMANDES. 06/01/2025

³ HAS. Vaccin antigrippal FLUCELVAX. Transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. 6 Février 2025

	<p>FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires), suspension injectable en seringue préremplie</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL avec aiguille (CIP : 34009 303 046 8 6) – 10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL avec aiguilles (CIP : 34009 303 046 9 3)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	VIFOR FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>15/11/2024 (procédure centralisée)</p> <p>Date des rectificatifs et teneur : Sans objet</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Médicament soumis à prescription médicale
Posologie dans l'indication évaluée	<p>La posologie dépend de l'âge du patient :</p> <ul style="list-style-type: none"> – De 2 ans à moins de 9 ans : <ul style="list-style-type: none"> • Une ou deux doses de 0,5 mL. • Si le schéma en 2 doses est retenu, administrer à au moins 4 semaines d'intervalle. • L'EMA précise pour l'indication de FLUCELVAX TIV qu'une deuxième dose doit être administrée au moins 4 semaines plus tard aux enfants de moins de 9 ans qui n'ont pas été précédemment vaccinés contre la grippe. – A partir de 9 ans et plus : une dose de 0,5 mL. <p>Pour plus de précision, se référer au RCP.</p>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin antigrippal.
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Royaume-Uni : oui (Enfants à risque de 6 mois à deux ans / Patients 2 à 64 ans. / Personnes âgées de 65 ans et plus, si les autres vaccins triva-lents ne sont pas disponibles) • Allemagne : Oui (Patients à risque de moins de 60 ans. / Patients de plus de 60 ans en cas d'indisponibilité des vaccins améliorés (recom-mandés préférentiellement pour cette population)) • Pays-Bas : pas de demande • Belgique : en cours • Espagne : en cours (Patients à risque âgés de plus de 2 ans à 60 ou 65 ans, selon les régions. / Patients de 60 ans et plus) • Italie : en cours (Patients à risque âgés de plus de 2 ans à 60 / Patients de plus de 60 ans (mais vaccins améliorés recommandés préférentielle-ment pour cette population)) – Etats-Unis : libellé non superposable « FLUCELVAX (vaccin grippal inac-tivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est un vaccin inactivé indiqué pour l'immunisation active pour la prévention de la mala-die grippale causée par les sous-types A et B du virus de la grippe conte-nus dans le vaccin. FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de

	surface, préparé sur cultures cellulaires) est approuvé pour une utilisation chez les personnes âgées de 6 mois et plus ».
Rappel des évaluations précédentes	<p>La CT a déjà évalué FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal tétravalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires), dans l'indication suivante « Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans. FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) doit être utilisé conformément aux recommandations officielles » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V (Avis du 11/12/2019).</p> <p>Puis en 2023, la Commission a donné un avis favorable au maintien de l'inscription 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 (Avis du 19/04/2023).</p> <p>Bien que recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe, il est précisé que le vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) n'est pas disponible en France, pour la saison 2024/2025. L'AMM du vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est cependant active à ce jour.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 12 février 2025. – Contributions de parties prenantes : non – Expertise externe : Non

2. Environnement médical⁴

2.1 Généralités sur la maladie

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 surface⁵, 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. La lignée B-Yamagata ne circule plus depuis 2020 d'où la mise à jour des recommandations.

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

⁴ HAS. Avis sur FLUCELVAX (vaccin antigrippal) - Transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Février 2025

⁵ 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).

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, suite à la disparition de la circulation de la souche B-Yamagata, uniquement la lignée Victoria est 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.
- Une à plusieurs 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.

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 population⁶. 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.

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue dans le cadre de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le Ministère en charge de la Santé et de l'Accès aux soins, et varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France métropolitaine, les départements-régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) est celle de l'hémisphère Nord et démarre en octobre. Mayotte est également incluse dans l'hémisphère Nord avec une saison de vaccination initiée précocement, au mois de septembre. La campagne de vaccination antigrippale pour la Réunion est calquée sur celle de l'hémisphère Sud et est initiée au mois d'avril.

La vaccination antigrippale saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée (atteintes de maladie(s) chronique(s), obèses, séjournant dans un établissement de soins de suite ou dans un établissement médico-social quel que soit leur âge, femmes enceintes, entourage de nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de forme grave) et aux soignants.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la **souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténués contre la grippe**, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est toujours active. FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) n'est actuellement pas commercialisé en France.

⁶ 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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIATRIS SANTE	« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois . L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. »	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité 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 (vaccin grippal trivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIATRIS SANTE	Même indication	En cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis		
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	« 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 à partir de l'âge de 6 mois . – la protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et 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. »	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité 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.
VAXIGRIP (vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	Même indication	En cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis		
FLUARIXTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE	« FLUARIX est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois 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	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité 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.

	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. »			
FLUARIX (vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE	AMM retirée			
FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) VIFOR FRANCE	« Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans . FLUCELVAX doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité 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.
FLUENZ TETRA (vaccin grippal quadrivalent, vivant atténué, nasal) ASTRAZENECA	« Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de 24 mois à moins de 18 ans . L'utilisation de FLUENZ doit être conforme aux recommandations officielles. »	Avis du 20/12/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	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.
FLUENZ (vaccin grippal trivalent, vivant atténué, nasal) ASTRAZENECA	Même indication	En cours d'évaluation par la CT à la date du présent avis		
FLUAD TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIFOR FRANCE	« Prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus) . FLUAD TETRA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »	Avis du 01/12/2021 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	La Commission de la Transparence considère que FLUAD TETRA vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.
FLUAD (vaccin grippal trivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIFOR FRANCE	Même indication	Non évalué par la CT à la date du présent avis		
EFLUELDA TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	« EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe. EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »	Avis du 24/06/2020 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	La Commission considère qu'EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans

			l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.
EFLUELDA (vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	Même indication	Non évalué par la CT à la date du présent avis	

→ Traitements non-médicamenteux

Les mesures 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 vaccins grippaux disponibles, dans leur forme tétravalente. Les nouveaux vaccins trivalents, sont intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels tétravalents selon les recommandations en vigueur.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance sont détaillées dans le RCP, les recommandations vaccinales du collège de la HAS relatives à la stratégie de vaccination contre la grippe et les précédents avis de la commission de la transparence.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a rappelé les données déjà prises en compte par la CT⁷ :

- **un essai clinique de phase III V58P13** a comparé l'efficacité de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) et d'un vaccin trivalent standard (produit sur œuf) par rapport au placebo dans une population adulte ;
- **deux essais cliniques de phase III** ont évalué la non-infériorité de l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) par rapport à FLUCELVAX Tetra (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) dans une population adulte pour l'un (V130_01), et dans une population pédiatrique âgée d'au moins 4 ans pour l'autre (V130_03) ;
- **un essai clinique de phase III/IV V130_12** a évalué l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de FLUCELVAX Tetra (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) dans une population pédiatrique âgée d'au moins 2 ans ;
- **un essai clinique de phase III V130_10** a évalué la non-infériorité de l'immunogénicité induite par FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures

⁷ HAS. Avis de la Commission de la transparence sur FLUCELVAX du 19/04/2023 et du 11/12/2019.

cellulaires) par rapport à un vaccin quadrivalent produit sur œuf dans une population pédiatrique âgée de 6 à 47 mois ;

- **un essai clinique de phase III** évaluant l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance de FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) chez les enfants de 6 à 47 mois.

Aussi, le laboratoire a soumis des nouvelles données issues d'études de :

- **immunogénicité** : Essai clinique de phase III V58P13 (Frey et al. 2010⁸) ; phase II/III V58P12 (Vesikari et al. 2012⁹) ; phase III/IV V130_12 (Nolan et al. 2021¹⁰) ;
- **efficacité** : Une étude de phase III/IV (V130_12) ;
- **conduites en vie réelle ou de revues de littérature/méta-analyses** : Boikos et al. 2022¹¹ ; Etude cas-témoin de Stein et al. 2024¹² ;
- **tolérance** : étude de phase III de Diez-Domingo et al. 2016¹³ ; de phase II/III de Vesikari et al. 2012¹⁴ ; de phase III/IV de Nolan et al. 2021.

En date de cet avis, ces nouvelles données disponibles n'ont pas fait l'objet d'une actualisation des recommandations. Les dernières recommandations officielles et nationales en vigueur ont pour objectif d'acter l'intégration du nouveau vaccin trivalent FLUCELVAX à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie, en prenant en compte les données déjà évaluées précédemment par la CTV et la CT.

3.2 Synthèse des données issues de l'avis de la HAS du 06 février 2025

Dans le cadre de l'actualisation des recommandations relatives à FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) dans la stratégie de vaccination contre la grippe de janvier 2025, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

Pour rappel, en octobre 2019, la Commission Technique des Vaccinations (CTV) a recommandé l'utilisation du vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) chez les adultes et les enfants de plus de 9 ans. En septembre 2020, l'AMM a été étendue aux enfants dès l'âge de 2 ans et en 2023, l'utilisation de FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) a été étendue à tous les enfants de 2 à 17 ans sans comorbidités. Le vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) dispose donc d'une recommandation vaccinale chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) a fait l'objet de précédentes recommandations vaccinales par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

⁸ Frey, S. et al. Clinical efficacy of cell culture–derived and egg-derived inactivated subunit influenza vaccines in healthy adults. *Clin Infect Dis* 51, 997–1004 (2010).

⁹ Vesikari, T. et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine in healthy children and adolescents three to seventeen years of age. *Pediatr Infect Dis J* 31, 494–500 (2012).

¹⁰ Nolan, T. et al. Efficacy of a Cell-Culture–Derived Quadrivalent Influenza Vaccine in Children. *N Engl J Med* 385, 1485–1495 (2021).

¹¹ Boikos, C. et al. Review of Analyses Estimating Relative Vaccine Effectiveness of Cell-Based Quadrivalent Influenza Vaccine in Three Consecutive US Influenza Seasons. *Vaccines (Basel)* 10, 896 (2022).

¹² Stein, A. N. et al. Relative Vaccine Effectiveness of Cell- vs Egg-Based Quadrivalent Influenza Vaccine Against Test-Confirmed Influenza Over 3 Seasons Between 2017 and 2020 in the United States. *Open Forum Infect Dis* 11, ofae175 (2024).

¹³ Diez-Domingo, J. et al. V58P15 Safety and tolerability of cell culture-derived and egg-derived trivalent influenza vaccines in 3 to <18-year-old children and adolescents at risk of influenza-related complications. *Int J Infect Dis* 49, 171–178 (2016).

¹⁴ Vesikari, T. et al. Immunogenicity, safety and reactogenicity of a mammalian cell-culture-derived influenza vaccine in healthy children and adolescents three to seventeen years of age. *Pediatr Infect Dis J* 31, 494–500 (2012).

- « Spécialités FLUARIX TETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA, VAXIGRIP TETRA et FLUENZ TETRA : réévaluation à la suite de l'actualisation des recommandations vaccinales de la HAS » avis de la Commission de la Transparence (CT) du 24 mai 2023⁷ ;
- « 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 » recommandation validée par le collège de la HAS le 2 février 2023¹⁵ ;
- Avis n°2021.0025/AC/SEESP du 1er avril 2021 du collège de la HAS relatif à l'édition 2021 du calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales¹⁶ ;
- « Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) chez les adultes et les enfants âgés de plus de 9 ans » recommandation validée par le collège de la HAS le 16 octobre 2019¹⁷ ;
- « FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires, suspension injectable en seringue préremplie) » avis de la CT du 11 décembre 2019¹⁸ ;
- Avis n°2019.0057/AC/SEESP du 16 octobre 2019 du collège de la HAS relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA¹⁹ (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires);
- « OPTAFLU suspension injectable en seringue préremplie de 0,5ml » ; avis de la CT du 8 janvier 2014²⁰ ;
- « OPTAFLU, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin grippal (antigène de surface, inactivé, préparé à partir de cultures cellulaires » ; avis de la CT du 17 avril 2013²¹.

Les données **d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance** du vaccin FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) dans sa forme trivalente **sont issues d'études cliniques réalisées à partir de la précédente version de vaccin trivalent** :

- ➔ **Etude V130_01, d'immunogénicité et de tolérance** de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) *versus* FLUCELVAX TETRA (QIV) chez les adultes âgés de 18 ans et plus ;
- ➔ **Etude V130_03, d'immunogénicité et de tolérance** de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) *versus* FLUCELVAX TETRA (QIV), chez des enfants âgés de 4 à moins de 18 ans ;
- ➔ **Etude V130_12, d'immunogénicité et de tolérance**, de FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) *versus* un vaccin non antigrippal comparateur, chez des enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ;
- ➔ **Etude V58P12, d'immunogénicité**, de FLUCELVAX TIV (TIVc) *versus* un vaccin contre la grippe traditionnel dérivé d'œuf (TIVE), chez des enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans ;
- ➔ **Etude V58P13, d'efficacité** de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) et d'un vaccin TIV standard (produit sur œuf) *versus* placebo, chez des adultes âgés de 18 ans et plus.

¹⁵ [Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière](#)

¹⁶ [avis_n2021.0025_ac_seesp_du_1er_avril_2021_du_college_de_la_has_relatif_a_ledition_2021_du_calendrier_des_vaccinations_et_re.pdf](#)

¹⁷ [HAS - Recommandation vaccinale - FLUCELVAX TETRA](#)

¹⁸ [Avis de la CT - FLUCELVAX TETRA](#)

¹⁹ [AC_MMO_INFLUVAC_TETRA_CD_2019_07_17_VISASJ_V1.docx](#)

²⁰ [OPTAFLU_QD_INS_Avis1_CT13203](#)

²¹ [OPTAFLU_Ins_Avis2_17042013_CT12664](#)

Les études V130_01, V130_03, V58P12 et V58P13 ont déjà été évaluées par la CTV en octobre 2019²² et V130_12 par la CTV en février 2023²³. Dans les dernières recommandations en vigueur, seules les données de ces études déjà évaluées par la HAS, ont été prises en compte.

En termes d'immunogénicité :

Etude V130_01 chez les adultes âgés de 18 ans et plus : L'objectif principal de cette étude de phase III était d'évaluer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) par rapport à celle induite par un vaccin TIV (TIV1c : Yamagata, TIV2c : Victoria) (critères FDA, *Food and Drug Administration*), vis-à-vis de chacune des 4 souches virales.

Au total, 2 680 sujets ont été randomisés dans l'étude. Parmi eux, 1 335 ont reçu le vaccin antigrippal QIV produit sur cultures cellulaires (QIVc), 676 ont reçu l'une des deux formulations du vaccin antigrippal TIV produit sur cultures cellulaires comparateur contenant les mêmes souches que FLUCELVAX (TIV1c) et 669 l'autre formulation du vaccin TIV (TIV2c). La réponse immunitaire à chaque antigène vaccinal a été évaluée à J21 post-vaccination. Les critères d'immunogénicité étaient les MGT (Moyennes Géométriques des Titres) d'anticorps mesurés par inhibition de l'hémagglutination (IHA) et le taux de séroconversion (tableau 2).

Tableau 2 : Etude V130_01 : MGT et taux de séroconversion chez les adultes âgés de 18 ans et plus, à J21 post-vaccination – population per protocol

Souche d'antigène	QIV produit sur cultures cellulaires N=1250		TIV1c/TIV2c ^a N=635/N=639	
	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion ^b	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion ^b
A/H1N1	302,8 (281,8 ; 325,5)	49,2 (46,4 ; 52,0)	298,9 (270,3 ; 330,5)	48,7 (44,7 ; 52,6)
A/H3N2	372,3 (349,2 ; 396,9)	38,3 (35,6 ; 41,1)	378,4 (345,1 ; 414,8)	35,6 (31,9 ; 39,5)
B1	133,2 (125,3 ; 141,7)	36,6 (33,9 ; 39,3)	115,6 (106,4 ; 125,6)	34,8 (31,1 ; 38,7)
B2	177,2 (167,6 ; 187,5)	39,8 (37,0 ; 42,5)	164,0 (151,4 ; 177,7)	35,4 (31,7 ; 39,2)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. ^a Les données de TIV1c sont présentées pour les souches H1N1, H3N2 et B1, alors que pour la souche B2, les données de TIV2c sont présentées ; ^b Taux de séroconversion = pourcentage de sujets présentant soit un titre IH pré-vaccinal < 1:10 et un titre IHA post-vaccinal ≥ 1:40, soit un titre IH pré-vaccinal ≥ 1:10 et présentant une multiplication ≥ 4 du titre IHA post-vaccinal. La non-infériorité de QIVc par rapport à TIV1c ou TIV2c était validée, si pour chacune des souches communes, la borne supérieure de l'IC 95% des ratios des MGT d'anticorps IHA était < à la marge pré-spécifiée de 1,5 et si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence des sujets ayant atteint une séroconversion ne dépassait pas 10%.

La réponse immunitaire induite par FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents injectables en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion chez les adultes âgés de 18 ans et plus.

Etude V130_03 chez les enfants et adolescents âgés de 4 ans à moins de 18 ans : L'objectif principal de cette étude de phase III était d'évaluer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) par rapport à celle induite par un vaccin TIV (TIVc1 : Yamagata, TIVc2 : Victoria), dans une population pédiatrique d'enfants âgés de 4 à 18 ans.

²² HAS - Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA

²³ Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

Au total, 2 333 sujets ont été randomisés dans l'étude. Parmi eux, 1 159 ont reçu le vaccin antigrippal QIV produit sur cultures cellulaires, 593 ont reçu l'une des deux formulations du vaccin antigrippal TIV produit sur cultures cellulaires comparateur contenant les mêmes souches que FLUCELVAX (TIV1c) et 580 l'autre formulation du vaccin TIV (TIV2c). La réponse immunitaire à chaque antigène vaccinal a été évaluée à J21 post-vaccination. Les critères d'immunogénicité étaient les mêmes que pour l'étude V130_01.

Tableau 3 : Etude V130_03 : MGT et taux de séroconversion chez les sujets âgés de 4 à moins de 18 ans, à J21 post-vaccination – population per protocol

Souche d'antigène	QIV produit sur culture cellulaires			TIV1c/TIV2c ^a		
	N	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion ^b	N	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion ^b
A/H1N1	1014	1090 (1027 ; 1157)	72 (69 ; 75)	510	1125 (1034 ; 1224)	75 (70 ; 78)
A/H3N2	1013	738 (703 ; 774)	47 (44 ; 50)	510	776 (725 ; 831)	51 (46-55)
B1	1013	155 (146 ; 165)	66 (63 ; 69)	510	154 (141 ; 168)	66 (62 ; 70)
B2	1009	185 (171 ; 200)	73 (70 ; 76)	501	185 (166 ; 207)	71 (67 ; 75)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. ^a Les données de TIV1c sont présentées pour les souches H1N1, H3N2 et B1, alors que pour la souche B2, les données de TIV2c sont présentées ; ^b Taux de séroconversion = pourcentage de sujets présentant soit un titre IH pré-vaccinal < 1:10 et un titre IHA post-vaccinal \geq 1:40, soit un titre IH pré-vaccinal \geq 1:10 et présentant une multiplication \geq 4 du titre IHA post-vaccinal. La non-infériorité de QIVc par rapport à TIV1c ou TIV2c était validée, si pour chacune des souches communes, la borne supérieure de l'IC 95% des ratios des MGT d'anticorps IHA était < à la marge pré-spécifiée de 1,5 et si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence des sujets ayant atteint une séroconversion ne dépassait pas 10%.

La réponse immunitaire induite par FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est non-inférieure à celle induite par les vaccins FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) injectables en termes de MGT et de taux de séroconversion chez les sujets âgés de 4 à moins de 18 ans.

Etude V58P12 chez les enfants et adolescents âgés de 3 à 17 ans : L'objectif principal de cette étude de phase II/III était de démontrer la non-infériorité de l'immunogénicité de FLUCELVAX TIV (TIVc) *versus* un vaccin contre la grippe traditionnel produit sur œufs (TIVe), en termes de MGT et de séroconversion à J50 post-vaccination, selon les critères du CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*), chez des enfants âgés de 3 à 17 ans (n'ayant jamais été vaccinés contre la grippe).

Chez les enfants âgés de 4 à 8 ans, l'étude V58P12, n'a pas permis de démontrer la non-infériorité du TIVc par rapport au TIVe en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion pour la souche A/H3N2. Chez les enfants âgés de 9 à 18 ans, les données d'immunogénicité permettant d'extrapoler les résultats observés chez l'adulte après vaccination par QIVc à cette tranche d'âge.

En termes d'efficacité :

En préambule, le demandeur rappelle que, compte tenu d'un plan de développement commun, de procédés de fabrication semblables, de compositions analogues et des évaluations réalisées par l'EMA et la HAS, il apparaît justifié d'utiliser les données d'efficacité clinique obtenues de FLUCELVAX TETRA pour apprécier l'efficacité de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires).

Etude V58P13 chez des sujets adultes âgés de 18 à moins de 50 ans : Les données d'efficacité de FLUCELVAX TIV (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires)

proviennent d'une étude internationale, randomisée, contrôlée *versus* placebo au cours de la saison grippale 2007/2008. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité de FLUCELVAX TIVc (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) et TIVe par rapport au placebo dans la prévention de la grippe causée par des souches virales antigéniquement similaires aux souches vaccinales.

Au total, 11 257 sujets ont été inclus pour recevoir FLUCELVAX TIVc (N = 3 776), un vaccin antigrippal TIVe produit par culture sur œuf (N = 3 638) ou un placebo (N = 3 843) selon un rapport de 1:1:1. L'efficacité a été définie par la prévention des cas grippaux symptomatiques confirmés par culture et provoqués par des virus antigéniquement apparentés à ceux contenus dans le vaccin puis comparée au placebo. Les cas de grippe identifiés grâce à une surveillance active et passive du syndrome grippal. Après un épisode de syndrome grippal, des écouvillonnages nasopharyngés ont été effectués pour être analysés. L'efficacité du vaccin a été évaluée contre : les souches de virus grippal appariées aux souches vaccinales, l'ensemble des souches de virus grippal et les sous-types individuels de virus grippal.

Tableau 4 : Etude V58P13 : comparaison de l'efficacité de FLUCELVAX *versus* placebo, contre la grippe confirmée par culture, selon le sous-type de virus grippal, chez les adultes âgés de 18 ans à moins de 50 ans

Souches d'antigène	FLUCELVAX (N = 3 776)		Placebo (N = 3 843)		Efficacité du vaccin*	
	Taux d'attaque (%)	Nombre de sujets atteints de la grippe	Taux d'attaque (%)	Nombre de sujets atteints de la grippe	%	Limite inférieure de l'IC unilatéral à 97,5%
Souches antigéniquement apparentées						
Toutes souches confondues	0,19	7	1,14	44	83,8	61,0
A/H1N1	0,13	5	1,12	43	88,2	67,4
A/H3N2**	0,05	2	0	0	-	-
B**	0	0	0,03	1	-	-
Ensemble des cas de grippe confirmés par culture						
Toutes souches confondues	1,11	42	3,64	140	69,5	55,0
A/H1N1	0,16	6	1,48	57	89,3	73,0
A/H3N2	0,16	6	0,65	25	75,6	35,1
B	0,79	30	1,59	61	49,9	18,2

* Intervalles de Confiance unilatéraux simultanés à 97,5 % pour l'efficacité vaccinale de chaque vaccin antigrippal par rapport au placebo selon les IC après correction du score de Sidak pour les deux risques relatifs. Efficacité vaccinale = (1 - Risque Relatif) x 100 % ; ** Il existait trop peu de cas de grippe dus à des virus apparentés aux souches vaccinales grippales des sous-types A/H3N2 ou B pour évaluer l'efficacité vaccinale de façon appropriée.

L'incidence de la grippe liée à des souches virales apparentées aux souches vaccinales a été de 0,19 % (7/3 776) dans le groupe TIVc et de 0,25 % (9/3 638) dans le groupe TIVe, versus 1,15 % (44/3 843) dans le groupe placebo, soit une efficacité du TIVc de 83,8 % par rapport au placebo (p<0,01). L'efficacité de TIVe par rapport au placebo a été de 78,4 % (p<0,01), soit une différence de -5,4 % par rapport au TIVc. L'efficacité n'a pu être évaluée pour le sous-type A/H3N2 en raison d'un trop faible nombre de cas.

Par ailleurs, l'incidence de la grippe liée à tout type de souches virales, apparentées ou non aux souches vaccinales, a été de 1,11 % (42/3 776) dans le groupe TIVc et de 1,35 % (49/3 638) dans le groupe TIVe, versus 3,64 % (140/3 843) dans le groupe placebo, soit une efficacité du TIVc de 69,5 % par rapport au placebo (p<0,01).

En termes de tolérance :

Le demandeur VIFOR FRANCE précise dans sa demande que les données de tolérance de FLUCELVAX TETRA sont pertinentes à prendre en compte pour l'évaluation de la tolérance de FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires), en raison de procédés de fabrication similaires, d'un plan de développement mutuel et d'évaluations menées par l'EMA et la HAS.

Les données issues d'essais cliniques sont obtenues à partir de trois essais cliniques, portant sur les populations adultes et pédiatrique.

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus : Le profil de tolérance de FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) a été évalué dans une étude randomisée contrôlée (étude **V130_01**), dans laquelle 1 334 sujets ont reçu le vaccin antigrippal QIVc ou l'une des deux formulations d'un vaccin antigrippal TIV produits sur cultures cellulaires (TIV1c ou TIV2c) (N=1 346). Des taux similaires d'effets indésirables locaux et systémiques ont été rapportés dans cette étude clinique chez des sujets qui ont reçu le vaccin antigrippal QIV et le vaccin antigrippal TIV produits sur cultures cellulaires comparateur.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) chez les sujets ayant reçu le vaccin antigrippal QIVc ou le vaccin TIVc comparateur, produits sur cultures cellulaires, étaient des douleurs au site d'injection (34%), des céphalées (14%), de la fatigue (16%), un érythème (13%), une myalgie (12%), et une induration (10%). Les incidences de certains effets indésirables étaient considérablement plus faibles chez les sujets ≥ 65 ans par rapport aux sujets âgés de 18 à moins de 65 ans (tableau 5).

Tableau 5 : Effets indésirables rapportés à la suite de la vaccination chez les adultes à partir de 18 ans lors des études cliniques et de la surveillance après commercialisation

Classes de système d'organes MedRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Fréquence indéterminée ³
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques ou d'hypersensibilité immédiate, incluant choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de l'appétit		
Affections du système nerveux	Céphalée ¹			Paresthésie, syndrome de Guillain-Barré
Affections gastro-intestinales		Nausées, diarrhées, vomissements ²		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Réaction cutanée généralisée, incluant prurit, urticaire ou rash non spécifique
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies ¹	Arthralgies		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection, fatigue ¹ , érythème, induration ¹	Ecchymose, frissons	Fièvre ($\geq 38^\circ\text{C}$)	Gonflement étendu du membre vacciné

¹ Rapporté comme fréquent dans la population de personnes âgées de 65 ans et plus ; ² Rapporté comme peu fréquent chez la population de personnes âgées de 65 ans et plus ; ³ Effets indésirables rapportés lors de la surveillance après commercialisation.

Chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans : Le profil de tolérance de FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) a été évalué dans deux études cliniques V130_03 et V130_12 (N = 4 587) :

- **Etude V130_03 :** étude chez les enfants âgés de 4 à moins de 18 ans, ayant reçu un vaccin antigrippal QIV (N = 1 159) ou l'une des deux formulations d'un vaccin antigrippal TIV (N = 1 173) comparateur, produits sur cultures cellulaires ;
- **Etude V130_12 :** étude chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans, ayant reçu un vaccin antigrippal QIV (N = 2 255) ou un vaccin non antigrippal comparateur.

Dans ces études, les enfants âgés de 2 à moins de 9 ans ont reçu une ou deux doses (à 28 jours d'intervalle) du vaccin antigrippal QIVc produit sur cultures cellulaires, en fonction de leurs antécédents de vaccination contre la grippe.

Les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) avec le vaccin antigrippal QIV ou TIV comparateur produits sur cultures cellulaires dans les deux études étaient :

- Chez les enfants âgés de 9 à moins de 18 ans : douleurs au site d'injection (58%), des céphalées (23%), un érythème (19%), de la fatigue (18%), une myalgie (17%) et une induration (15%) ;
- Chez les enfants âgés de 6 à moins de 9 ans : douleurs au site d'injection (69%), un érythème au site d'injection (26%), une induration au site d'injection (22%), de la fatigue (19%), une myalgie (18%), des céphalées (16%) et des ecchymoses au site d'injection (11%) ;
- Chez les enfants âgés de 2 à moins de 6 ans : sensibilité au site d'injection (54%), un érythème au site d'injection (24%), une induration au site d'injection (22%), une envie de dormir (21%), une irritabilité (19%), une modification des habitudes alimentaires (14%) et des ecchymoses au site d'injection (12%).

Les taux d'effets indésirables locaux et systémiques étaient comparables chez les sujets ayant reçu le vaccin antigrippal QIV ou TIV comparateur, produits sur cultures cellulaires. Comparé aux adultes de 18 ans et plus, les sujets pédiatriques ont généralement rapporté des taux d'effets indésirables locaux ou systémiques plus élevés. Chez les enfants qui ont reçu une deuxième dose du vaccin antigrippal QIV ou TIV comparateur, produits sur cultures cellulaires, le taux d'incidence des effets indésirables à la suite de la deuxième dose du vaccin était similaire ou légèrement inférieur à celui observé avec la première dose. La fréquence des effets indésirables chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans lors de ces études cliniques est résumée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Effets indésirables sollicités rapportés lors des études cliniques chez des enfants âgés de 2 à moins de 18 ans

Classes de système d'organes MedRA	Effets indésirables	Fréquence		
		2 à < 6 ans ¹	6 à < 9 ans	9 à < 18 ans
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Perte de l'appétit	S/O	Très fréquent	Fréquent
Affections du système nerveux	Céphalée	S/O	Très fréquent	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	Diarrhée	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Nausées	S/O	Fréquent	Fréquent
	Vomissements	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie	S/O	Très fréquent	Très fréquent
	Arthralgie	S/O	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensibilité au site d'injection	Très fréquent	S/O	S/O
	Douleur au site d'injection	S/O	Très fréquent	Très fréquent

Classes de système d'organes MedRA	Effets indésirables	Fréquence		
		2 à < 6 ans ¹	6 à < 9 ans	9 à < 18 ans
	Erythème au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Induration au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Ecchymose au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Envie de dormir	Très fréquent	S/O	S/O
	Irritabilité	Très fréquent	S/O	S/O
	Fatigue	S/O	Très fréquent	Très fréquent
	Modifications des habitudes alimentaires	Très fréquent	S/O	S/O
	Frissons/tremblement	Fréquent	Fréquent	Fréquent
	Fièvre (≥ 38°C)	Fréquent	Fréquent	Fréquent

¹ La classe d'âge la plus jeune dans l'étude V130_03 était de 4 à < 6 ans.

Au cours des études cliniques listées ci-dessus, FLUCELVAX TETRA (QIV) et FLUCELVAX (TIV) (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) produits sur cultures cellulaires ont présenté un profil de tolérance comparable et acceptable, chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) de FLUCELVAX TETRA (QIV) ne montre aucun nouveau signal de sécurité. L'analyse des données issues du PSUR (*Periodic Safety Update Report*) n'a révélé aucun nouveau signal de sécurité.

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.4 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Le vaccin FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires), nouvellement autorisé dans sa forme trivalente en tant que **vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, suspension injectable en seringue préremplie**, est indiqué dans la prévention de la grippe, en particulier chez les sujets présentant un risque élevé de complications associées. FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 2 ans.

Suite à l'actualisation des recommandations HAS relatives au vaccin FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) trivalent **conformément à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2024/2025**, publiées en février 2025, la Commission de la transparence prend acte que les vaccins trivalents soient intégrés dans **la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026**.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024²⁴, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténués contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020²⁵. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers des formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

Sur la base des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) sur la morbidité, au même titre que sa forme tétravalente et les autres vaccins disponibles contre la grippe.

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

Selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 6 février 2025), la composition du vaccin FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) trivalent est conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2024/2025.

La HAS est favorable à ce que le vaccin trivalent FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) soit intégré à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026. Sa composition devra être conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord), pour la saison 2025/2026.

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) n'a pas été abrogée, et est toujours valide. Le vaccin FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) n'est pas actuellement commercialisé en France et recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe.

→ Dans le périmètre du remboursement

Le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier la place de FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) dans la stratégie de prise en charge de prévention de la grippe.

La Commission de la Transparence considère que FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) doit être utilisé selon son AMM et selon les

²⁴ [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season](#) & [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season](#)

²⁵ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

recommandations vaccinales en vigueur de février 2025 pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

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 dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont limités aux vaccins trivalents.

Les CCP sont les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes.
- ➔ La spécialité FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives vaccinales, à savoir les autres vaccins trivalents.
- ➔ FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) 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 répondre aux recommandations de l'OMS endossées par la HAS afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que les autres vaccins trivalents disponibles chez les sujets âgés à partir de 6 mois. 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, le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier le niveau du service médical rendu. La Commission considère que le service médical rendu par FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) est important dans la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 6 février 2025.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant de 6 février 2025 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

Le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier le niveau d'amélioration du service médical rendu. La Commission considère que FLUCELVAX (vaccin grippal inactivé, antigène de surface, préparé sur cultures cellulaires) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière.

5.5 Population cible

Le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier la population cible estimée par la Commission dans les avis du 24 mai 2023 (enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus) et du 11 décembre 2019.

Au total, la population cible serait au maximum de 30 millions de personnes à vacciner chaque année.

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 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.

6. Annexes

Vaccin antigrippal FLUCELVAX : transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière - Recommandation vaccinale - Mis en ligne le 13 févr. 2025

FLUCELVAX, 12 février 2025

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr