

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin grippal trivalent (à virion fragmenté,
inactivé)

FLUARIX 0,5 ml,

suspension injectable en seringue préremplie

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 24 septembre 2025

- Vaccin antigrippal
- Adulte / Adolescent / Enfant / Nourrisson (à partir de 6 mois)
- 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 6 mois, selon les recommandations vaccinales de la HAS en vigueur (avis de la HAS du 8 juillet 2025).

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la Transparence considère que FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS de juillet 2025 pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois. La HAS recommande que les vaccins Efluelda et Fluad soient utilisés préférentiellement chez les personnes de 65 ans et plus par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière. La HAS positionne de manière équivalente les vaccins adjuvantés et hautement dosés. La HAS précise que cette recommandation préférentielle n'exclut pas les vaccins à dose standard de la stratégie vaccinale antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus.
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 FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière.

Population cible	La population cible est estimée à 30 millions de personnes maximum 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 risque. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Par ailleurs, 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 chez les très jeunes enfants et les personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention contre la grippe.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
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 8 juillet 2025	12
3.3 Modification du parcours de soins	21
3.4 Programme d'études	22
4. Discussion	22
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Autres recommandations de la Commission	25
6. Annexes	25

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 – Septembre 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Cadre	Transition du vaccin antigrippal FLUARIX (vaccin grippal, à virion fragmenté, inactivé), de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. En février 2024, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé le retrait de la souche grippale de la lignée B/Yamagata de la composition des vaccins contre la grippe, en raison de sa non-détection depuis mars 2020¹. En mars 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a souhaité que cette transition vers les formulations trivalentes soit achevée pour la saison 2025/2026². 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. FLUARIX dans sa nouvelle forme trivalente est composée comme suit : – A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - souche analogue (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) – A/Croatia/10136RV/2023 (H3N2) - souche analogue (A/Croatia/10136RV/2023, X-425A) (la composition du vaccin a été mise à jour selon la décision de l'ANSM du 18/07/2025) – B/Austria/1359417/2021 - souche analogue (B/Austria/1359417/2021, BVR-26) L'objectif des recommandations HAS concernant FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) de juillet 2025 a été d'acter la transition du vaccin FLUARIX, de sa forme quadrivalente actuelle (FLUARIXTETRA) à une forme trivalente (FLUARIX) dans le cadre des futures campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière en France et d'acter l'intégration du nouveau vaccin trivalent FLUARIX à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie³. A noter que la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée (c'est-à-dire celles 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, les femmes enceintes, l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risques de forme grave) et aux soignants.
Indication concernée par l'évaluation	« FLUARIX est indiqué dans l'immunisation active des adultes et des enfants à partir de l'âge de 6 mois pour prévenir la grippe causée par deux sous-types de virus grippal A et une lignée de virus grippal B contenus dans le vaccin. L'utilisation de FLUARIX doit se baser sur les recommandations officielles. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé (J07BB02) FLUARIX 0,5 mL, suspension injectable en seringue préremplie

¹ [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](#)

² [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

³ [Haute Autorité de Santé - Vaccin antigrippal FLUARIX : transition du vaccin antigrippal FLUARIX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière](#)

	– 1 seringue préremplie en verre munie d'un bouchon-piston (butyle) (CIP : 34009 303 117 2 1) – 10 seringues préremplies en verre munie d'un bouchon-piston (butyle) (CIP : 34009 303 117 3 8) – 1 seringue préremplie en verre munie d'un bouchon-piston (butyle) avec 1 aiguille (CIP : 34009 303 117 4 5) – 1 seringue préremplie en verre munie d'un bouchon-piston (butyle) avec 2 aiguilles (CIP : 34009 303 117 5 2)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	LABORATOIRE GLAXOSMITHKLINE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	13/02/2025 (procédure décentralisée) Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui
Conditions et statuts	– Médicament non soumis à prescription médicale
Posologie dans l'indication évaluée	– Adultes : une dose de 0,5 mL – Population pédiatrique : Enfants âgés de 6 mois à 17 ans : une dose de 0,5 mL. – Enfants âgés de 6 mois à moins de 9 ans n'ayant pas été vaccinés auparavant : une seconde dose de 0,5 mL devra être injectée après un intervalle d'au moins 4 semaines. La sécurité et l'efficacité de FLUARIX chez les enfants de moins de 6 mois n'ont pas été établies. Pour plus de précision, se référer à la rubrique 4.2 du RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin antigrippal.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : l'intégration du vaccin FLUARIX (vaccin grippal, à virion fragmenté, inactivé) dans les recommandations est en cours dans les pays suivants : Allemagne, Pays-Bas, Belgique, Espagne, Italie. – Pour les Etats-Unis : « FLUARIX est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention des maladies causées par les virus de sous-type A et le virus de type B de la grippe contenus dans le vaccin. FLUARIX est approuvé pour une utilisation chez les personnes âgées de 6 mois et plus. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué FLUARIXTETRA (vaccin grippal tétravalent, à virion fragmenté, inactivé) en mai 2023 dans le cadre de l'actualisation des recommandations de la HAS pour une extension chez les enfants sans comorbidités ⁴ , dans l'indication suivante « FLUARIXTETRA 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 » et lui a octroyé un SMR important et un ASMR V (Avis du 24/05/2023 ⁵).
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 24 septembre 2025.

⁴ HAS - 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

⁵ HAS - Spécialités FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA, FLUARIXTETRA et FLUENZ TETRA.

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

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 pathogènes 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 généralement une maladie bénigne.

- ➔ Sur la base de leurs protéines de surface, l'hémagglutinine (HA, 18 sortes) et la neuraminidase (NA, 11 sortes), 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 H1N1_{pdm09}. Parmi eux, les virus H3N2 et H1N1_{pdm09} 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 : le B-Yamagata et le B-Victoria. La lignée B-Yamagata ne circule plus depuis 2020 d'où l'actualisation des recommandations concernant la vaccination.

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 dirigés contre une souche précédemment en circulation et 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 circulantes 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 l'arrêt de la circulation de la souche B-Yamagata, seule 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 traitement symptomatique. Cependant, 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 récentes fournies par Santé publique France rapportent que lors de la saison 2024-2025, les systèmes de surveillance en France métropolitaine recensaient près de 3 millions de consultations en médecine de ville pour syndrome grippal, plus de 29 000 hospitalisations et un excès d'environ 14100 décès toutes causes confondues enregistré au cours de l'épidémie, concentrés sur une durée moyenne de 12 semaines d'épidémie, avec la particularité d'un démarrage précoce de l'épidémie en début décembre⁶.

Sur le plan virologique, l'épidémie 2024-2025 a été caractérisée par une co-circulation à des niveaux élevés des trois virus grippaux saisonniers, ce qui est inhabituel. Le sous-type A(H1N1)_{pdm09} a légèrement prédominé par rapport au sous-type A(H3N2) et au virus B/Victoria jusqu'en S02, puis sa part a diminué progressivement au profit des deux autres.

2.2 Prise en charge actuelle

La vaccination antigrippale s'effectue chaque année lors de la campagne de vaccination, dont les dates sont fixées par le ministère chargé de la santé. Les périodes de campagnes de vaccination varient selon les territoires⁷.

- ➔ Pour la France métropolitaine et les départements-régions d'outremer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane), la campagne de vaccination est celle de l'Hémisphère Nord.
- ➔ Depuis la saison 2020-2021, compte tenu de l'épidémiologie particulière observée depuis plusieurs années à Mayotte, la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière à Mayotte est calquée sur celle de l'hémisphère Nord et utilise les mêmes vaccins. La campagne de vaccination est initiée précocement, au mois de septembre, dès la mise à disposition des vaccins antigrippaux.
- ➔ La campagne de vaccination antigrippale pour l'île de La Réunion est calquée sur celle de l'Hémisphère Sud. Elle débute au mois d'avril et fait appel aux vaccins antigrippaux recommandés pour l'Hémisphère Sud.

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus, et aux personnes à risque de grippe sévère ou compliquée (c'est-à-dire celles 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, les femmes enceintes, l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risques de forme grave) et aux soignants.

Dans son avis publié le 9 mai 2025, la HAS recommande que les vaccins Efluelda et Fluad soient utilisés préférentiellement chez les personnes de 65 ans et plus par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de

⁶ Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 15 (7 au 13 avril 2025). Saint-Maurice : Santé publique France, 31 p. Directrice de publication : Caroline Semaille. Date de publication : 16 avril 2025. Disponible sur : [Infections respiratoires aiguës \(grippe, bronchiolite, COVID-19\). Bilan de la saison 2024-2025](#).

⁷ [Le calendrier des vaccinations - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles](#)

la grippe saisonnière. La HAS positionne de manière équivalente les vaccins adjuvés et hautement dosés⁸.

La HAS précise que cette recommandation préférentielle n'exclut pas les vaccins à dose standard de la stratégie vaccinale antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus.

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, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020⁹. En mars 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a souhaité que cette transition vers les formulations trivalentes soit achevée pour la saison 2025/2026¹⁰.

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.

Bien que les vaccins antigrippaux trivalents aient été précédemment autorisés et utilisés avant la transition vers des vaccins quadrivalents, les nouveaux vaccins antigrippaux trivalents doivent faire l'objet d'une nouvelle Autorisation de Mise sur le Marché (AMM).

Couverture vaccinale

Selon les données rapportées par Santé publique France, les couvertures vaccinales estimées au 28 février 2025, à l'issue de la campagne de vaccination contre la grippe demeuraient insuffisantes : 46,5% chez les personnes à risque ciblées par la vaccination, 53,7% chez les 65 ans ou plus, et 25,3% chez les moins de 65 ans à risque de grippe sévère. Ces couvertures vaccinales sont restées stables par rapport à celles de la saison 2023-2024¹¹.

Les estimations d'efficacité vaccinale en vie réelle du réseau Sentinelles et du CNR indiquaient une efficacité modérée tous groupes à risques et tous virus confondus (47% [IC95% :26-63]). Elle était plus élevée chez les personnes de moins de 65 ans avec facteurs de risque ciblés par la vaccination (59% [IC95% :28-76]) que chez les 65 ans ou plus (38% [IC95% :3-60]).

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

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.

⁸ [Haute Autorité de Santé - Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus. Place des vaccins Efluelda et Fluad](#)

⁹ [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](#)

¹⁰ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

¹¹ Bulletin Infections respiratoires aiguës. Édition nationale. Semaine 15 (7 au 13 avril 2025). Saint-Maurice : Santé publique France, 31 p. Directrice de publication : Caroline Semaille. Date de publication : 16 avril 2025. Disponible sur : [Infections respiratoires aiguës \(grippe, bronchiolite, COVID-19\). Bilan de la saison 2024-2025](#).

➔ Traitements médicamenteux

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR
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 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. »	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.
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	Avis du 12/02/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois pour lesquels la vaccination est recommandée.
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	Avis du 12/02/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois pour lesquels la vaccination est recommandée.
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.
FLUCELVAX (vaccin grippal trivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) VIFOR FRANCE	Même indication	Avis du 12/02/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et les enfants à partir de 2 ans et plus pour lesquels la vaccination est recommandée.
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	« 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 26/03/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V par rapport aux autres vaccins recommandés 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 de la HAS (avis du 12 décembre 2024).
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	« Prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus). FLUAD TETRA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »	Avis du 14/05/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR IV par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes âgés de 65 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS.
EFLUELDA (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	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

	utilisé sur la base des recommandations officielles. »			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	Avis du 14/05/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR IV par rapport aux autres vaccins recommandés dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes âgés de 65 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

➔ Traitements non-médicamenteux

Sans objet.

2.3 Couverture du besoin médical

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 tétravalents selon les recommandations en vigueur. Le besoin médical est donc actuellement couvert par les nouveaux vaccins antigrippaux disponibles, déjà passés d'une forme tétravalente à une forme trivalente.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) repose sur des données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance issues d'études cliniques réalisées lors de la mise sur le marché de la précédente version du vaccin trivalent FLUARIX et du vaccin tétravalent FLUARIXTETRA. Ces données ont déjà été évaluées par la CTV et la CT et 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 relatifs aux évaluations des vaccins FLUARIX et FLUARIX TETRA. **Seules les données prises en compte dans l'avis de la HAS du 08/07/2025 sont présentées ci-dessous.**

Il s'agit de :

En termes d'efficacité :

- Une étude de phase IV, randomisée (1 :1 :1), menée dans 2 pays (Finlande et République Tchèque) pendant la saison grippale de 2006-2007, comparative versus placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin trivalent FLUARIX chez 7 652 sujets adultes sains âgés de 18 à 64 ans (**étude FLUARIX US-006**) ;
- Une étude de phase III, randomisée (1 :1), multicentrique, en simple aveugle, comparative versus des vaccins non-antigrippaux dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance du vaccin tétravalent FLUARIXTETRA chez 12 018 nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois (**étude D-QIV-004**) ;

En termes d'immunogénicité :

- Une étude de phase III, randomisée, multicentrique, menée lors de la saison 2010-2011, comparative versus FLUARIX ou un autre vaccin trivalent (TIV) dont l'objectif était d'évaluer la

tolérance et la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin FLUARIXTETRA (QIV) par rapport aux deux vaccins trivalents (TIV-1 et TIV-2) chez des adultes âgés de 18 ans et plus (**étude D-QIV-008**) ;

- Une étude de phase III, multicentrique, menée lors de la saison 2010-2011, randomisée, en double aveugle dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin FLUARIX TETRA par rapport aux deux vaccins trivalents (TIV-1 et TIV-2) chez des sujets âgés de 3 à 17 ans (**étude D-QIV-003**).

3.2 Synthèse des données issues de l'avis de la HAS du 8 juillet 2025¹²

En termes d'immunogénicité :

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, étude D-QIV-008 : la réponse immunitaire a été évaluée chez des adultes âgés de 18 ans et plus ayant reçu une dose de 0,5 mL de FLUARIX (TIV) ou de FLUARIX TETRA (QIV) ou d'un autre vaccin trivalent TIV-2. Les résultats d'immunogénicité par la méthode d'inhibition de l'hémagglutination (IHA) sont résumés dans le Tableau 2. La non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin QIV par rapport aux deux vaccins TIV, à 21 jours post vaccination chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et chez les personnes âgées de plus de 61 ans est décrite dans les tableaux 3, 4 et 5.

Tableau 2 : Étude D-QIV-008 : synthèse des données d'immunogénicité chez les adultes âgés de 18 à 60 ans et de plus de 61 ans, 21 jours après la vaccination avec FLUARIX ou FLUARIX TETRA

Souche d'antigène	18 à 60 ans			61 ans et plus		
	TIV-1/Vic ^a N = 278	TIV-2/Yam ^b N = 244	QIV N = 827	TIV-1/Vic ^a N = 330	TIV-2/Yam ^b N = 290	QIV N = 982
MGT [IC à 95 %]						
A/Califor- nia/7/2009 (H1N1)	338,9 [287,6 ; 399,3]	313,3 [262,9 ; 373,3]	314,3 [286,3 ; 345,0]	150,8 [129,0 ; 176,3]	154,0 [129,4 ; 183,3]	138,1 [126,3 ; 151]
A/Victo- ria/210/2009 (H3N2)	349,2 [299,1 ; 407,6]	340,6 [288,2 ; 402,5]	372,5 [342,9 ; 404,6]	261 [226,2 ; 301,2]	340,3 [292,2 ; 396,4]	273,0 [251,7 ; 296,0]
B/Bris- bane/60/2008 (Victoria)	495,0 [442,3 ; 554,1]	256,0 [222,4 ; 294,7]	497 [463,6 ; 532,8]	324,7 [289,5 ; 364,2]	260,6 [227,8 ; 294,7]	340,3 [321,1 ; 360,5]
B/Bris- bane/3/2007 (Yamagata)	459,9 [395,3 ; 535,1]	671,7 [591,0 ; 763,3]	772,8 [719,7 ; 829,8]	334,0 [296,6 ; 376,2]	516,7 [460,8 ; 579,5]	487,5 [457,6 ; 519,2]
% de SC [IC à 95 %]^c						
A/Califor- nia/7/2009 (H1N1)	81,2 [76,1 ; 85,7]	81,7 [76,2 ; 86,4]	83 [80,3 ; 85,5]	73,8 [68,7 ; 78,5]	79 [73,8 ; 83,5]	72,8 [69,9 ; 75,6]
A/Victo- ria/210/2009 (H3N2)	73,6 [68,0 ; 78,7]	73,8 [67,7 ; 79,2]	78,3 [75,3 ; 81,1]	59,1 [53,6 ; 64,5]	66,9 [61,2 ; 72,3]	65,7 [62,6 ; 68,7]
B/Bris- bane/60/2008 (Victoria)	66,4 [60,5 ; 72,0]	51,7 [45,1 ; 58,1]	67,9 [64,6 ; 71,1]	46 [40,5 ; 51,6]	44,1 [38,3 ; 50,1]	49,8 [46,6 ; 53,0]

¹² Haute Autorité de Santé - Vaccin antigrippal FLUARIX : transition du vaccin antigrippal FLUARIX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

Souche d'antigène	18 à 60 ans			61 ans et plus		
	TIV-1/Vic ^a N = 278	TIV-2/Yam ^b N = 244	QIV N = 827	TIV-1/Vic ^a N = 330	TIV-2/Yam ^b N = 290	QIV N = 982
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	51,3 [45,2 ; 57,3]	60,8 [54,1 ; 60,4]	67,0 [63,7 ; 70,2]	40,9 [35,5 ; 46,4]	57,6 [51,7 ; 63,3]	57,3 [54,1 ; 60,4]

% de SPR [IC à 95 %]^d

A/California/7/2009 (H1N1)	95,3 [92,1 ; 97,5]	95,9 [92,6 ; 98,0]	95,3 [93,6 ; 96,6]	88,8 [84,9 ; 92,0]	90,0 [86,0 ; 93,2]	87,9 [85,7 ; 89,9]
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	96,8 [93,9 ; 98,5]	95,9 [92,6 ; 98,0]	97,9 [96,7 ; 98,8]	95,2 [92,2 ; 97,2]	97,6 [95,1 ; 99,0]	95,8 [94,4 ; 97,0]
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	99,3 [97,4 ; 99,9]	96,7 [93,6 ; 98,6]	98,7 [97,6 ; 99,3]	97,9 [95,7 ; 99,1]	95,5 [92,5 ; 97,6]	99,0 [98,1 ; 99,5]
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	97,1 [94,4 ; 98,7]	99,2 [97,1 ; 99,9]	99,2 [98,3 ; 99,7]	98,5 [96,5 ; 99,5]	100 [98,7 ; 100]	99,0 [98,1 ; 99,5]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps HI ; IC : Intervalle de Confiance ;

a TIV-1 : TIV autorisé en 2010/2011 : contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria) ;

b TIV-2 (Yam) (TIV alternatif) : contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) et B/Brisbane/3/2007 (lignée Yamagata) ;

c SC : taux de séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal ;

d SPR : taux de séroprotection : définie par le pourcentage de sujets vaccinés avec un titre en anticorps ≥ 1 :40.

La non-infériorité de QIV par rapport aux vaccins TIV chez les adultes est décrite dans les tableaux ci-dessous :

Tableau 3: Etude D-QIV-008 : non infériorité de FLUARIX TETRA par rapport au FLUARIX (TIV autorisé et TIV alternatif) en termes de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps HI et de différence de séroconversion pour les souches A

	Rapport des MGT ajustées (TIV/QIV)					Différence des TSC (TIV – QIV)				
	TIV ^a		QIV		Valeur [IC à 95%]	TIV ^a		QIV		Valeur (%) [IC à 95%]
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées		n	%	n	%	
A/California/7/2009 (H1N1)	1135	214,8	1801	201,6	1,07 [0,96 ; 1,18]	862	78,6	1396	77,5	1,08 [-2,03 ; 4,11]
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	1135	312,2	1801	318,5	0,98 [0,9 ; 1,07]	769	67,8	1287	71,5	-3,71 [-7,15 ; -0,30]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps HI ; Différence des TSC : différence des taux de séroconversion (séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal) ; IC : Intervalle de Confiance ; n : nombre de sujets ayant une réponse vaccinale

a Résultats prenant en compte les deux vaccins TIV de l'étude, à savoir TIV-1 (autorisé en 2010/2011) et TIV-2 (le TIV alternatif)
Critères de non-infériorité : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/QIV) est inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins ; la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-QIV) est inférieure à 10 % pour chacune des souches communes aux vaccins.

Tableau 4 : Etude D-QIV-008 : non infériorité de FLUARIX TETRA par rapport au FLUARIX TIV-1 (TIV autorisé) en termes de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps HI et de différence de séroconversion pour la souche B/Brisbane/60/2008

	Rapport des MGT ajustées (TIV/QIV)					Différence de TSC (TIV-1 – QIV)				
	TIV-1 ^a		QIV		Valeur [IC à 95%]	TIV-1 ^a		QIV		Valeur (%) [IC à 95%]
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées		n	%	n	%	
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	605	395,3	1801	404,2	0,98 [0,90 ; 1,07]	335	55,4	1046	58,1	-2,71 [-7,29 ; 1,83]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps HI ; Différence de TSC : différence des taux de séroconversion (séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal) ; IC : Intervalle de Confiance ; n : nombre de sujets ayant une réponse vaccinale

^a Résultats prenant en compte le TIV-1 (autorisé en 2010/2011)

Critères de non-infériorité : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/QIV) est inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins ; la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-QIV) est inférieure à 10 % pour chacune des souches communes aux vaccins.

Tableau 5 : Etude D-QIV-008 : non infériorité de FLUARIX TETRA par rapport au FLUARIX TIV-2 (TIV alternatif dans l'étude) en termes de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps HI et de différence de séroconversion pour la souche B/Brisbane/3/2007 (lignée Yamagata)

	Rapport des MGT ajustées (TIV/QIV)					Différence de TSC (TIV-2 – QIV)				
	TIV-2 ^a		QIV		Valeur [IC à 95%]	TIV-2 ^a		QIV		Valeur (%) [IC à 95%]
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées		n	%	n	%	
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	530	584,7	1801	600,8	0,97 [0,89 ; 1,07]	313	59,1	1112	61,7	-2,69 [-7,47 ; 2,01]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps HI ; Différence de TSC : différence des taux de séroconversion (séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal) ; IC : Intervalle de Confiance ; n : nombre de sujets ayant une réponse vaccinale

^a Résultats prenant en compte le TIV alternatif (comportant une souche B de la lignée Yamagata)

Critères de non-infériorité : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/QIV) est inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins ; la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-QIV) est inférieure à 10 % pour chacune des souches communes aux vaccins.

Pour rappel, le tableau 6 ci-dessous présente les critères établis par l'Agence Européenne du Médicament, relatifs aux valeurs de réponse HI devant être atteintes chez l'adulte par les vaccins antigripaux candidats en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM) (CHMP 2007).

Tableau 6 : Critères d'évaluation de la réponse en anticorps IHA établis par l'EMA

Critère	Sujets de 18 à 60 ans	Sujets de plus de 60 ans
Facteur de séroconversion MGT ^a	≥ 2,5	> 2
Taux de séroconversion ^b	≥ 40 %	> 30 %
Taux de séroprotection ^c	≥ 70 %	> 60 %

^a Rapport des Moyennes Géométriques des Titres (MGT) en anticorps entre la pré- et post-vaccination ;

^b Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1:10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 1:40. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination ≥ 1:10, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4 ;

^c Pourcentage des sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est ≥ 1:40.

Pour les quatre souches grippales, les résultats étaient compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité, puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/FluarixTetra) était inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins. De plus, la limite supérieure de l'IC95% de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-FluarixTetra) était inférieure à 10 %, pour chacune des souches communes aux vaccins.

Chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans :

Enfants âgés de 6 mois à 17 ans (étude D-QIV-003) : étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle réalisée chez les enfants âgés de 6 mois à 17 ans. L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin FLUARIX TETRA administré chez des sujets âgés de 3 à 17 ans, par rapport aux deux vaccins TIV (TIV-1 et TIV-2), 28 jours après la dernière vaccination de tous les sujets. L'objectif secondaire était de décrire la tolérance et l'immunogénicité de FLUARIXTETRA chez les nourrissons et enfants de 6 à 35 mois.

Dans la partie comparant FLUARIXTETRA aux deux formulations de FLUARIX, la réponse immunitaire est évaluée chez des enfants ayant reçu soit une dose, soit deux doses de 0,5 mL de FLUARIX ou de FLUARIX TETRA, en fonction de leurs antécédents de vaccination antigrippale. L'immunogénicité évaluée par la méthode IHA, 28 jours après la dernière injection est résumée dans le

7.

Tableau 7 : Étude D-QIV-003 : synthèse des données d'immunogénicité chez les enfants âgés de 6 à 17 mois, de 18 à 35 mois, de 3 à 8 ans et de 9 à 17 ans, 28 jours après la dernière injection de FLUARIX ou FLUARIX TETRA

Souche d'antigène	6 à 17 mois		18 à 35 mois		3 à 8 ans		9 à 17 ans	
	QIV N = 71	QIV N = 163	TIV-1/Vic ^a N = 510	TIV-2/Yam ^b N = 504	QIV N = 489	TIV-1/Vic ^a N = 308	TIV-2/Yam ^b N = 297	QIV N = 302

MGT [IC à 95 %]

A/Californ- ia/7/2009 (H1N1)	56,2 [39,9 ; 79,2]	208,3 [164,6 ; 263,4]	382,1 [345,4 ; 422,7]	381,3 [345,0 ; 421,5]	353,4 [319,9 ; 390,3]	533,3 [474,9 ; 599,0]	502,0 [444,1 ; 567,5]	445,8 [393,9 ; 504,7]
A/Victo- ria/210/2009 (H3N2)	43,8 [33,7 ; 57,0]	118,2 [96,8 ; 144,4]	242,0 [222,9 ; 262,8]	244,4 [224,1 ; 266,1]	245,5 [226,4 ; 266,2]	204,9 [185,4 ; 226,6]	217,5 [196,9 ; 240,2]	204,1 [185,5 ; 224,5]
B/Bris- bane/60/2008 (Victoria)	40,2 [31,2 ; 51,6]	120,7 [98,2 ; 148,4]	222,3 [202,8 ; 243,7]	79,2 [71,2 ; 88,2]	236,3 [215,4 ; 259,2]	289,8 [262,1 ; 320,4]	106,4 [94,6 ; 119,8]	257,5 [230,7 ; 287,5]
B/Bris- bane/3/2007 (Yamagata)	93,5 [73,5 ; 119,0]	216,3 [180,9 ; 258,7]	163,5 [148,4 ; 180,1]	566,7 [522,9 ; 614,1]	481,3 [443,2 ; 522,8]	380,6 [342,1 ; 423,4]	797,9 [719,5 ; 885,0]	748,1 [676,9 ; 826,8]

% de SC [IC à 95 %]^c

A/Californ- ia/7/2009 (H1N1)	61,4 [49,0 ; 72,8]	85,2 [78,8 ; 90,3]	91,8 [89,0 ; 94,0]	90,9 [88,0 ; 93,2]	91,6 [88,8 ; 93,9]	86,7 [82,4 ; 90,3]	92,9 [89,4 ; 95,6]	91,1 [87,3 ; 94,0]
A/Victo- ria/210/2009 (H3N2)	52,9 [40,6 ; 64,9]	75,3 [67,9 ; 81,7]	71,6 [67,4 ; 75,4]	74,8 [70,7 ; 78,5]	75,2 [71,1 ; 79,0]	69,2 [63,7 ; 74,3]	67,0 [61,3 ; 72,3]	67,5 [62,0 ; 72,8]

Souche d'antigène	6 à 17 mois		18 à 35 mois		3 à 8 ans		9 à 17 ans	
	QIV N = 71	QIV N = 163	TIV-1/Vic ^a N = 510	TIV-2/Yam ^b N = 504	QIV N = 489	TIV-1/Vic ^a N = 308	TIV-2/Yam ^b N = 297	QIV N = 302
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	51,4 [39,2 ; 63,6]	75,3 [67,9 ; 81,7]	72,0 [67,8 ; 75,8]	30,6 [26,6 ; 34,8]	74,6 [70,5 ; 78,4]	62,7 [57,0 ; 68,1]	27,9 [22,9 ; 33,4]	62,6 [56,9 ; 68,1]
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	74,3 [62,4 ; 84,0]	85,8 [79,5 ; 90,8]	39,8 [35,5 ; 44,2]	80,1 [76,4 ; 83,5]	77,0 [73,1 ; 80,7]	32,5 [27,3 ; 28,0]	54,9 [49,0 ; 60,6]	65,2 [59,6 ; 70,6]

% de SPR [IC à 95 %]d

A/California/7/2009 (H1N1)	63,4 [51,1 ; 74,5]	87,1 [81,0 ; 91,8]	96,3 [94,2 ; 97,7]	96,6 [94,7 ; 98,0]	95,9 [93,8 ; 97,5]	98,1 [95,8 ; 99,3]	98,0 [95,7 ; 99,3]	97,7 [95,3 ; 99,1]
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	54,9 [42,7 ; 66,8]	79,8 [72,8 ; 85,6]	97,3 [95,4 ; 98,5]	95,4 [93,2 ; 97,1]	97,5 [95,8 ; 98,1]	98,7 [96,7 ; 99,6]	98,3 [96,1 ; 99,5]	98,7 [96,6 ; 99,6]
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)	53,5 [41,3 ; 65,5]	79,1 [72,1 ; 85,1]	95,9 [93,8 ; 97,4]	75,0 [71,0 ; 78,7]	97,8 [96,0 ; 98,9]	97,7 [95,4 ; 99,1]	87,9 [83,6 ; 91,4]	96,7 [94,0 ; 98,4]
B/Brisbane/3/2007 (Yamagata)	85,9 [75,6 ; 93,0]	92,6 [87,5 ; 96,1]	91,2 [88,4 ; 93,5]	99,8 [98,9 ; 100]	99,2 [97,9 ; 99,8]	99,7 [98,2 ; 100]	99,3 [97,6 ; 99,9]	99,3 [97,6 ; 99,8]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne

Géométrique des Titres en anticorps HI ; IC : Intervalle de Confiance ;

a TIV-1 : TIV autorisé contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Victoria/210/2009 (H3N2) et B/Brisbane/60/2008 (lignée Victoria) ;

b TIV-2 : TIV alternatif contenant A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) et B/Brisbane/3/2007 (lignée Yamagata) ;

c SC : taux de séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre post-vaccinal ;

d SPR : taux de séroprotection : définie par le pourcentage de sujets vaccinés avec un titre en anticorps ≥ 1 :40.

La non-infériorité de QIV par rapport aux vaccins TIV chez les enfants de 3 à 17 ans est décrite dans les tableaux 8, 9 et 10 ci-dessous :

Tableau 8 : Etude D-QIV-003 : non infériorité de FLUARIX TETRA par rapport au FLUARIX (TIV-1 autorisé et TIV-2 alternatif) en termes de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps HI et de différence de séroconversion pour les souches A, chez les enfants de 3 à 17 ans

	Rapport des MGT ajustées (TIV/QIV)					Différence de TSC (TIV – QIV)				
	TIV ^a		QIV		Valeur [IC à 95%]	TIV ^a		QIV		Valeur (%) [IC à 95%]
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées		n	%	n	%	
A/California/7/2009 (H1N1)	1618	423,6	790	398,4	1,06 [0,98 ; 1,15]	1468	90,7	722	91,4	-0,66 [-2,99 ; 1,86]
A/Victoria/210/2009 (H3N2)	1618	228,7	790	232,9	0,98 [0,92 ; 1,05]	1153	71,3	571	72,3	-1,02 [-4,78 ; 2,86]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne

Géométrique des Titres en anticorps HI ; Différence de TSC : différence des taux de séroconversion (séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal) ; IC : Intervalle de Confiance ; n : nombre de sujets ayant une réponse vaccinale.

a Résultats prenant en compte les 2 TIV de l'étude, à savoir TIV-1 (autorisé en 2010/2011) et TIV-2 (le TIV alternatif)

Critères de non-infériorité : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/QIV) est inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins ; la limite

supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-QIV) est inférieure à 10 % pour chacune des souches communes aux vaccins.

Tableau 9 : Etude D-QIV-003 : non infériorité de FLUARIX TETRA par rapport au FLUARIX TIV-1 (TIV autorisé) en termes de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps HI et de différence de séroconversion pour la souche B/Brisbane/60/2008 chez les enfants de 3 à 17 ans

	Rapport des MGT ajustées (TIV/QIV)					Différence de TSC (TIV-1 – QIV)				
	TIV-1 ^a		QIV		Valeur [IC à 95%]	TIV-1 ^a		QIV		Valeur (%) [IC à 95%]
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées		n	%	n	%	
B/Brisbane/60/2008	818	245,4	790	245,2	1,00 [0,92 ; 1,09]	560	68,5	553	70,0	-1,54 [-6,05; 2,98]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps HI ; Différence de TSC : différence des taux de séroconversion (séroconversion ou augmentation significative : pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal < 10 (1/dil), proportion de sujets présentant un titre post-vaccinal ≥ 40 (1/dil) et pour les sujets présentant un titre HI pré-vaccinal ≥ 10 (1/dil), proportion de sujets présentant une multiplication par 4 ou plus du titre pré- à post-vaccinal) IC : Intervalle de Confiance ; n : nombre de sujets ayant une réponse vaccinale

a Résultats prenant en compte le TIV-1 (autorisé en 2010/2011)

Critères de non-infériorité : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/QIV) est inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins ; la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-QIV) est inférieure à 10 % pour chacune des souches communes aux vaccins.

Tableau 10 : Etude D-QIV-003 : non infériorité de FLUARIX TETRA par rapport au TIV-2 (TIV alternatif dans l'étude) en termes de rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps HI et de différence de séroconversion pour la souche B/Brisbane/3/2007 (lignée Yamagata) chez les enfants de 3 à 17 ans

	Rapport des MGT ajustées (TIV/QIV)					Différence de TSC (TIV-2 – QIV)				
	TIV-2 ^a		QIV		Valeur [IC à 95%]	TIV-2 ^a		QIV		Valeur (%) [IC à 95%]
	N	MGT ajustées	N	MGT ajustées		n	%	n	%	
B/Brisbane/3/2007	800	635,3	790	581,1	1,09 [1,01 ; 1,18]	566	70,8	573	72,5	-1,78 [-6,21 ; 2,65]

N : nombre de sujets pour lesquels des données sur le critère de jugement considéré sont disponibles ; MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps HI ; IC : Intervalle de Confiance ; n : nombre de sujets ayant une réponse vaccinale

a Résultats prenant en compte le TIV alternatif (comportant une souche B de la lignée Yamagata)

Critères de non-infériorité : la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/QIV) est inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins ; la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-QIV) est inférieure à 10 % pour chacune des souches communes aux vaccins.

Dans l'étude D-QIV-003, pour les quatre souches grippales, les résultats étaient compatibles avec l'hypothèse prédéfinie de non-infériorité, puisque la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) entre les groupes (TIV/FluarixTetra) était inférieure à 1,5 pour chacune des souches communes aux vaccins. De plus, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence des taux de séroconversion (TSC) (TIV-FluarixTetra) était inférieure à 10 %, pour chacune des souches communes aux vaccins.

En termes d'efficacité :

L'efficacité clinique du vaccin FLUARIX a été démontrée dans une seule étude, l'étude FLUARIX-US-006.

Étude FLUARIX-US-006 chez les adultes âgés de 18 à 64 ans (immunisation active) : Cette étude de phase IV, randomisée vs placebo a été menée dans 2 pays (Finlande et République Tchèque) pendant la saison grippale de 2006/2007. Elle avait pour objectif d'évaluer l'efficacité vaccinale,

l'immunogénicité et la tolérance du vaccin trivalent FLUARIX chez 7 652 sujets adultes sains âgés de 18 à 64 ans, (N = 5 088 adultes ayant reçu une dose de FLUARIX et N = 2 544 adultes ayant reçu un placebo). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de FLUARIX dans la prévention de la grippe biologiquement confirmée, causée par une souche A et/ou B et causée par des souches similaires ou non à celles du vaccin (déterminées par séquençage).

Au total, 5 103 sujets ont reçu une dose de FLUARIX (et 2 549 une dose de placebo), par voie intramusculaire. Les valeurs d'efficacité vaccinale sont indiquées dans le tableau 11 ci-dessous.

Tableau 11 : Étude FLUARIX-US-006 : taux d'attaque de la grippe et efficacité de FLUARIX contre la grippe biologiquement confirmée chez les adultes de 18 à 64 ans – population TVC (Total Vaccinated Cohort)

Grippe biologiquement confirmée causée par	FLUARIX (N = 5103)		Placebo (N = 2549)		Efficacité % [IC bilatéral à 95 %]
	n	Taux d'attaque (%)*	n	Taux d'attaque (%)*	
N'importe quelle souche de grippe (A ou B)	63	1,2	82	3,2	61,6** [46,0 ; 72,8]
Des souches virales similaires à celles contenues dans le vaccin	49	1,0	74	2,9	66,9** [51,9 ; 77,4]

* Taux d'attaque de la grippe (%) ; n : nombre de sujets présentant une grippe biologiquement confirmée ; IC : Intervalle de Confiance. ** Grippe confirmée en culture

Dans l'étude FLUARIX-US-006, les données cliniques disponibles pour le vaccin trivalent FLUARIX indiquaient, chez des adultes sains âgés de 18 à 64 ans, une efficacité vaccinale contre la grippe de type A et/ou B confirmée par culture de 61,6 %, IC à 95% : [46,0 – 72,8] ; et une efficacité contre la grippe de type A et/ou B confirmée par culture, dues à des souches antigéniquement apparentées de 66,9 %, IC à 95 % : [51,9 – 77,4].

Aucune étude d'efficacité n'a été réalisée avec FLUARIX chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Chez les enfants âgés de 6 à 35 mois, l'efficacité de FLUARIX est basée sur l'extrapolation de l'efficacité obtenue avec FLUARIX TETRA.

Etude D-QIV-004 chez les enfants de 6 à 35 mois (immunisation active) : Cette étude de phase III est multicentrique, randomisée, en simple aveugle, contrôlée vs des vaccins non-antigrippaux. Les sujets ont été randomisés dans l'un des 2 groupes (1 :1) pour recevoir soit FLUARIX TETRA soit un vaccin non antigrippal parmi les suivants : HAVRIX (vaccin inactivé contre la grippe A), VARILRIX (vaccin varicelleux vivant), VARIVAX/PROVARIVAX (vaccin varicelleux vivant) et PREVENAR 13 (vaccin pneumococcique combiné 13-valent). Au total, 12 018 nourrissons et enfants âgés de 6 à 35 mois ont été randomisés : 6 006 dans le groupe QIV, 6 012 dans le groupe contrôle. Les sujets vaccinés étaient, en moyenne, âgés de 21,9 ± 8,0 mois.

Les co-critères principaux étaient l'efficacité en prévention des infections grippales modérées à sévères confirmées biologiquement par RT-PCR et l'efficacité en prévention des infections grippales (quelle que soit leur intensité) confirmées biologiquement par RT-PCR.

Tableau 12 : Étude D-QIV-004 : co-critères principaux d'efficacité (analyse principale – population ATP-E-Time to event)

Grippe A et/ou B biologiquement confirmée	QIV N = 5 707	Vaccins contrôles N = 5 697	Efficacité % [IC bilatéral à 97,5 %]
Grippe modérée à sévère* : n (%) [IC à 97,5 %]	90 1,58 [1,23 ; 1,99]	242 4,25 [3,67 ; 4,89]	63,2 [51,8 ; 72,3]
Quelle que soit l'intensité** : n	344	662	49,8 [41,8 ; 56,8]

(%) [IC à 97,5 %]	6,03 [5,34 ; 6,77]	11,62 [10,68 ; 12,61]
-------------------	--------------------	-----------------------

* L'intensité modérée à sévère était définie par la présence de l'un des critères suivants : fièvre > 39°C, otite moyenne aiguë, maladie des voies respiratoires inférieures, complication extra-pulmonaire sévère, hospitalisation en soins intensifs ou supplémentation en oxygène pendant plus de 8 heures ;

** Cas de grippe toute intensité définis comme un syndrome pseudo-grippal (syndrome défini par de la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ associée à au moins un des symptômes suivants : toux, nez qui coule, congestion nasale ou difficulté respiratoire) ou la conséquence d'une infection grippale (otite moyenne aiguë ou maladie des voies respiratoires inférieures) ;

N : nombre de sujets par groupe, population *ATP-E-Time to event* ; n : nombre de sujets rapportant au moins un épisode de grippe durant la période de suivi ; IC : intervalle de confiance.

Dans l'étude D-QIV-004, le nombre de cas de grippe modérées à sévères dus à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR était de 90 cas sur 5 707 sujets dans le groupe QIV contre 242 sur 5 697 sujets dans le groupe contrôle, correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe « modérée à sévère » de 63,2 % ; IC à 97,5 % [51,8 ; 72,3]. Le nombre de cas de grippe (quelle que soit l'intensité) dus à une souche A et/ou B confirmés biologiquement par RT-PCR a été de 344 cas dans le groupe QIV contre 662 dans le groupe contrôle, correspondant à une efficacité protectrice contre la grippe de 49,8 % ; IC à 97,5 % [41,8 ; 56,8]. Les résultats ont été cohérents dans l'analyse sur la population prévue par le protocole.

En termes de tolérance :

Le profil de sécurité du vaccin FLUARIX dans sa nouvelle forme trivalente a été établi à partir du vaccin FLUARIX précédemment approuvé.

→ Dans des études cliniques contrôlées

FLUARIX a été administré à plus de 24 500 sujets âgés de 18 ans et plus, et à plus de 8 600 sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans ¹³.

A noter que le conservateur thiomersal a été retiré progressivement de la formulation du vaccin FLUARIX, aboutissant aujourd'hui à une formulation totalement dépourvue de thiomersal.

Au cours des essais cliniques, pour les adultes, la plupart des réactions sollicitées survenaient généralement dans les 2 premiers jours suivant la vaccination, duraient 3 jours et étaient principalement rapportées comme étant d'intensité légère à modérée.

Pour les enfants âgés de 6 mois à 17 ans, la plupart des réactions sollicitées survenaient généralement le jour de la vaccination, duraient 2 jours et étaient principalement rapportées comme étant d'intensité légère à modérée.

Dans tous les groupes d'âge, la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée après la vaccination était une douleur au site d'injection (21,5 % à 52,7%).

Chez les adultes âgés de 18 ans et plus, les EI généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (12,2 % – 31,4 %), céphalées (9,0 % – 21,9 %) et myalgies (12,2 % – 14,3 %).

Chez les sujets âgés de 6 ans à moins de 18 ans, les EI généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : fatigue (10,5 % – 16,7 %), myalgie (10,7 % – 24,6 %) et céphalées (9,3 % – 14,4 %).

Chez les sujets âgés de 3 ans à moins de 6 ans, les EI généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : somnolence (7,3 % – 14,8 %), perte d'appétit (5,5 % – 8,7 %) et irritabilité/agitation (8,1 % – 15,4 %).

¹³ <https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=69531754&typedoc=R&ref=R0430206.htm>

Chez les sujets âgés de 6 mois à moins de 36 mois, les EI généraux les plus fréquemment rapportés après la vaccination étaient : irritabilité/agitation (19 % – 30,1 %), somnolence (13,5 % – 19,8 %) et perte d'appétit (7,5 %– 18 %).

Tableau 13 : Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques

Classes de systèmes d'organes (SOC) / Effets indésirables		Fréquence			
		6 à < 36 mois	3 à < 6 ans	6 à < 18 ans	≥ 18 ans
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Perte d'appétit	Très fréquent	Très fréquent	N/A	N/R
Affections psychiatrique	Irritabilité	Très fréquent	Très fréquent	N/A	N/R
Affections du système nerveux	Céphalées	N/A	N/A	Très fréquent	Très fréquent
	Somnolence	Très fréquent	Très fréquent	N/A	N/R
	Etourdissement	N/R	N/R	N/R	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Symptômes gastro-intestinaux (incluant nausées, diarrhées, vomissements et/ou douleurs abdominales)	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Sueurs	N/R	N/R	N/R	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgie	N/A	N/A	Très fréquent	Très fréquent
	Arthralgie	N/A	N/A	Fréquent	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	N/A	N/A	Très fréquent	Très fréquent
	Frissons	N/A	N/A	Fréquent	Fréquent
	Fièvre (≥ 38°C)	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
	Douleur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
	Rougeur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
	Gonflement au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
	Induration au site d'injection	N/R	N/R	N/R	Fréquent

N/A : Non sollicité dans ce groupe d'âge ; N/R : Non rapporté ; Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)

➔ En termes de données obtenues après commercialisation

Un *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* (PBRER)/*European-Union Periodic Safety Update Report* (EU-PSUR) pour le vaccin FLUARIX a été soumis le 10 mai 2021 aux autorités sanitaires européennes. Un PBRER/EU-PSUR pour le vaccin FLUARIX TETRA a quant à lui été soumis le 15 mai 2024.

Dans le dernier PBRER du vaccin FLUARIX, couvrant la période du 16 mars 2020 au 15 mars 2021, l'analyse des données de sécurité post-commercialisation n'a pas révélé de nouveau risque important identifié ou potentiel au cours de la période couverte par le PBRER.

Les risques potentiels importants étaient : l'anaphylaxie, les convulsions fébriles, la paralysie faciale de Bell, le syndrome de Guillain-Barré, l'hémorragie au site d'injection chez les sujets présentant une thrombocytopénie ou autre trouble de la coagulation, l'erreur d'administration due à une confusion entre les noms commerciaux et les vaccins et la narcolepsie.

Dans le dernier PBRER du vaccin FLUARIXTETRA, couvrant la période du 16 mars 2023 au 15 mars 2024, l'analyse des données de sécurité post-commercialisation n'a pas révélé de nouveau signal de tolérance au cours de la période couverte par le PBRER.

Les risques potentiels importants sont : l'anaphylaxie, les convulsions fébriles, le syndrome de Guillain Barré et la paralysie faciale de Bell.

Le RCP en vigueur pour FLUARIX dans sa nouvelle formule trivalente indique que les vaccins grippaux inactivés, tels que FLUARIX, peuvent être utilisés à tous les stades de la grossesse. La sécurité de FLUARIX lorsqu'il est administré aux femmes enceintes n'a pas été évaluée dans des essais cliniques. Les données disponibles après commercialisation sur FLUARIX n'indiquent pas d'issues défavorables de la grossesse.

Les risques sont entièrement caractérisés et listés dans les informations de référence (RCP et notice).

Les EI d'intérêt tels que les réactions anaphylactiques, les convulsions fébriles, le syndrome de Guillain-Barré et la paralysie de Bell continuent d'être étroitement surveillés par le laboratoire par le biais d'activités de pharmacovigilance de routine (y compris les réunions de l'équipe d'évaluation de la tolérance et les PBRER).

Afin de se conformer aux directives sur la surveillance accrue de la tolérance des vaccins contre la grippe saisonnière, et selon la recommandation du PRAC (comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance) aux titulaires d'AMM, une surveillance passive renforcée sur la tolérance des vaccins grippe est en place. Cette surveillance permet de détecter en temps réel de potentielles modifications du profil de tolérance de FLUARIX TETRA.

Tableau 14 : Effets indésirables rapportés après commercialisation

Classes de systèmes d'organes (SOC)	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et système lymphatique	Rare	Lymphadénopathie transitoire
Affections du système immunitaire	Rare	Réactions allergiques (incluant les réactions anaphylactiques)
Affections du système nerveux	Rare	Névrite, encéphalomyélite aiguë disséminée, syndrome de Guillain-Barré*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire, prurit, érythème, rash, angioœdème
Troubles généraux et anomalies au site d'injection	Rare	Syndrome pseudo-grippal, malaise

* Des notifications spontanées de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportées après vaccination avec FLUARIX. Cependant, une relation causale entre la vaccination et le syndrome de Guillain-Barré n'a pas été établie.

Au total, le profil de tolérance du vaccin FLUARIX est connu et l'ensemble des données disponibles suite à l'administration du vaccin dans sa précédente formule i) à plus de 24 500 sujets âgés de 18 ans et plus et 8 600 sujets âgés de 6 mois à moins de 18 ans, dans le cadre d'études cliniques contrôlées et ii) dans le cadre de son utilisation en pratique courante n'a pas mis en évidence de nouveau risque important identifié ou potentiel au cours de la dernière période couverte par le PBRER.

3.3 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.4 Programme d'études

Sans objet.

4. Discussion

Le vaccin FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé), suspension injectable en seringue préremplie, nouvellement autorisé dans sa forme trivalente, est indiqué dans la prévention de la grippe, en particulier chez l'enfant à partir de 6 mois et l'adulte présentant un risque élevé de formes sévères et de complications associées.

En février 2024, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a recommandé le retrait de la souche grippale de la lignée B/Yamagata des vaccins vivants atténués contre la grippe, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020. En mars 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) a recommandé pour tous les vaccins antigrippaux (vaccins inactivés ou recombinants), que la transition vers des formulations trivalentes soit achevée 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 en France, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.

Conformément aux recommandations de l'OMS et de l'EMA, la HAS a actualisé en juillet 2025 ses recommandations relatives au vaccin trivalent FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) dans sa nouvelle forme trivalente. La Commission de la transparence prend acte de l'intégration de ce vaccin dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026.

Sur la base des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) 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 8 juillet 2025¹⁴)**

La composition du vaccin FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) est conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2025/2026 (la composition du vaccin a été mise à jour selon la décision de l'ANSM du 18/07/2025).

¹⁴ [Haute Autorité de Santé - Vaccin antigrippal FLUARIX : transition du vaccin antigrippal FLUARIX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière](#)

La HAS est favorable à ce que le vaccin trivalent FLUARIX soit intégré à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière et soit disponible pour la saison hivernale 2025/2026. La HAS précise que les recommandations vaccinales actuellement en vigueur pour le vaccin FLUARIXTETRA sont valables pour le vaccin FLUARIX dans sa nouvelle formule trivalente.

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin trivalent FLUARIXTETRA (vaccin grippal, à virion fragmenté, inactivé) n'a pas été abrogée et est toujours valide. Le vaccin FLUARIXTETRA (vaccin grippal, à virion fragmenté, inactivé) n'est cependant plus commercialisé en France depuis le 26 février 2025.

La HAS recommande également que les vaccins Efluelda et Fluad soient utilisés préférentiellement chez les personnes de 65 ans et plus par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière¹⁵. La HAS positionne de manière équivalente les vaccins adjuvantés et hautement dosés.

La HAS précise que cette recommandation préférentielle n'exclut pas les vaccins à dose standard de la stratégie vaccinale antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus.

→ Dans le périmètre du remboursement

Le passage du tétravalent au trivalent n'est pas de nature à modifier la place de FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) dans la stratégie de prévention de la grippe.

La Commission de la Transparence considère que FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur de juillet 2025 pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois.

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.

¹⁵ [Haute Autorité de Santé - Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus. Place des vaccins Efluelda et Fluad](#)

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 et/ou âgées de plus de 65 ans.
- La spécialité FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) est à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- Il existe des alternatives vaccinales, à savoir les autres vaccins trivalents. FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) 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,

FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) 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 FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) est important dans la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 6 mois, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 8 juillet 2025.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) 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 6 mois, selon les recommandations de la HAS en vigueur datant de juillet 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 FLUARIX (vaccin grippal trivalent, à virion fragmenté, inactivé) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois 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 ses avis récents sur la grippe.

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

Haute Autorité de Santé - Vaccin antigrippal FLUARIX : transition du vaccin antigrippal FLUARIX, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière