



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS

Vaccin antigrippal FLUCELVAX

Transition du vaccin antigrippal FLUCELVAX, de sa forme quadri-valente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

Validé par le Collège le 6 février 2025

Descriptif de la publication

Titre	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
Méthode de travail	AVIS
Objectif(s)	Évaluation de l'intégration du vaccin FLUCELVAX sous forme trivalente à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière
Cibles concernées	Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans
Demandeur	Laboratoire VIFOR FRANCE
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV)
Auteurs	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Frédérique D'HERBE (Adjointe à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)
Validation	
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Sommaire

Introduction	4
1. Historique réglementaire du vaccin FLUCELVAX	5
2. Vaccin FLUCELVAX trivalent	7
Conclusion	14
Table des annexes	15
Remerciements	18
Abréviations et acronymes	19

Introduction

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'avril¹.

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 2024², 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 2020³. 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.**

Dans son courrier de dépôt en date du **21 octobre 2024**, le laboratoire **VIFOR FRANCE**, exploitant de l'**Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du vaccin FLUCELVAX (titulaire : SEQIRUS NETHERLANDS B.V.)**, demande l'**intégration du vaccin antigrippal trivalent FLUCELVAX, à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie, chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.**

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent FLUCELVAX TETRA est toujours active. FLUCELVAX TETRA n'est actuellement pas commercialisé en France.

L'objectif du présent rapport est d'acter la transition du vaccin FLUCELVAX, 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.

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier_vaccinal_oct24.pdf](#)

² [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](#)

³ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

1. Historique réglementaire du vaccin FLUCELVAX

Positionnement actuel du vaccin FLUCELVAX TETRA à la stratégie vaccinale établie

FLUCELVAX TETRA, **suspension injectable en seringue préremplie**, est un vaccin antigrippal **quadrivalent inactivé, à antigènes de surface, préparé sur cultures cellulaires**, commercialisé par le laboratoire pharmaceutique **VIFOR FRANCE**. Il est actuellement indiqué pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans⁴.

FLUCELVAX (également appelé OPTAFLU) a déjà reçu par le passé des AMM pour une version de vaccin contre la grippe, sous forme quadrivalente (QIV) et trivalente (TIV) (tableau 1).

Tableau 1 : Historique des AMM du vaccin FLUCELVAX

QIV/TIV	Composition pour une dose de 0,5 mL		Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation
OPTAFLU, vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, injectable (TIV)	15 µg HA* / souche	2 souches A + 1 souche B	01/06/2007	Archivée** (05/06/2017)
FLUCELVAX TETRA, vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, injectable (QIV)	15 µg HA / souche	2 souches A + 2 souches B	12/12/2018	Active

* HA : hémagglutinine ; **L'AMM d'un médicament est dite « archivée » notamment dans les situations suivantes : i) le titulaire n'a pas demandé son renouvellement, ii) le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions)⁵. Cette situation est généralement liée à des raisons commerciales, non à des problèmes de santé publique, et est définitive.

Dans son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur, il est indiqué que le vaccin FLUCELVAX TETRA est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à celle de l'UE pour la saison 2024/2025.

En octobre 2019, la Commission Technique des Vaccinations (CTV) a recommandé l'utilisation du vaccin FLUCELVAX TETRA chez les adultes et les enfants de plus de 9 ans⁶. En septembre 2020, l'AMM a été étendue aux enfants dès l'âge de 2 ans⁷ et en 2023, l'utilisation de FLUCELVAX TETRA a été étendue à tous les enfants de 2 à 17 ans sans comorbidités⁸. Le vaccin FLUCELVAX TETRA dispose donc d'une recommandation vaccinale chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 2 ans⁶⁻⁸.

Bien que recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe, il est précisé que le vaccin FLUCELVAX TETRA n'est pas disponible en France, pour la saison 2024/2025⁹. L'AMM du vaccin FLUCELVAX TETRA est cependant active à ce jour.

FLUCELVAX TETRA a fait l'objet de précédentes recommandations vaccinales par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

⁴ [Flucelvac Tetra, INN-Influenza vaccine \(surface antigen, inactivated, prepared in cell cultures\)](#)

⁵ [Autorisation d'AMM archivée - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles](#)

⁶ [HAS - Recommandation vaccinale - FLUCELVAX TETRA](#)

⁷ [Flucelvac Tetra | European Medicines Agency \(EMA\) : https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flucelvac-tetra](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flucelvac-tetra)

⁸ [Spécialités FLUARIXTETRA, FLUCELVAX TETRA, INFLUVAC TETRA, VAXIGRIPTETRA et FLUENZ TETRA,](#)

⁹ [Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales calendrier vaccinal dec2024.pdf](#)

- « 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 2023¹⁰ ;
- 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 vaccinales¹¹ ;
- « Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA chez les adultes et les enfants âgés de plus de 9 ans » recommandation validée par le collège de la HAS le 16 octobre 2019¹² ;
- « FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires, suspension injectable en seringue préremplie) » avis de la CT du 11 décembre 2019¹³ ;
- 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 TETRA¹⁴ ;
- « OPTAFLU suspension injectable en seringue préremplie de 0,5ml » ; avis de la CT du 8 janvier 2014¹⁵ ;
- « 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 2013¹⁶.

¹⁰ [Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière](#)

¹¹ [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](#)

¹² [HAS - Recommandation vaccinale - FLUCELVAX TETRA](#)

¹³ [Avis de la CT - FLUCELVAX TETRA](#)

¹⁴ [AC_MM0_INFLUVAC_TETRA_CD_2019_07_17_VISASJ_V1.docx](#)

¹⁵ [OPTAFLU_QD_INS_Avis1_CT13203](#)

¹⁶ [OPTAFLU_Ins_Avis2_17042013_CT12664](#)

2. Vaccin FLUCELVAX trivalent

Le vaccin FLUCELVAX est un **vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à antigènes de surface**, préparé sur cultures cellulaires, et contenant trois souches de virus grippal : deux souches de type A (H1N1 et H3N2) et une souche de type B (appartenant à la lignée Victoria). FLUCELVAX dans sa nouvelle forme **trivalente (TIV)**, a obtenu une AMM *via* une procédure centralisée par l'EMA le **15 novembre 2024**¹⁷. FLUCELVAX est indiqué pour la prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 2 ans.

Dans le RCP annexé à la décision d'AMM, la composition du vaccin trivalent FLUCELVAX, nouvellement autorisé, est précisée comme suit :

- 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)

Dans le RCP en vigueur, il est indiqué que le vaccin FLUCELVAX est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à celle de l'UE de passer à une forme trivalente. A noter que cette composition en souches grippales n'est actuellement pas conforme aux recommandations faites par l'OMS en février 2024, pour l'hémisphère Nord, pour **la saison 2024/2025**.

En date du **21 octobre 2024 et du 22 novembre 2024**, le laboratoire VIFOR FRANCE a déposé un dossier technique auprès de la CTV, demandant **l'intégration du vaccin antigrippal trivalent FLUCELVAX, nouvellement autorisé, à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie**, et dans l'ensemble de la population concernée par les recommandations vaccinales déjà émises pour le vaccin FLUCELVAX TETRA : i) la population pédiatrique âgée de 2 à 18 ans, ii) la population adulte âgée de 18 à 65 ans à risque de complications pour la grippe saisonnière, telle que définie dans les recommandations vaccinales en vigueur, et iii) la population adulte âgée de 65 ans et plus.

Par ailleurs, le demandeur indique que le plan de développement clinique de FLUCELVAX (TIV) s'est basé sur celui de FLUCELVAX TETRA (QIV) ; leurs procédés de fabrication sont identiques et les deux vaccins présentent des compositions très similaires. De ce fait, le demandeur précise que les autorités réglementaires telles que l'EMA et la HAS ont considéré, lors des précédentes évaluations, que les données concernant l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de FLUCELVAX TIV pouvaient être appliquées à l'évaluation de FLUCELVAX TETRA. Par conséquent, les études cliniques menées sur FLUCELVAX TETRA apportent des informations pour évaluer l'immunogénicité et la sécurité de FLUCELVAX TIV.

Le demandeur, VIFOR FRANCE, documente **l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance** du vaccin FLUCELVAX dans sa forme trivalente **sur la base de données 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 *versus* FLUCELVAX TETRA (QIV) chez les adultes âgés de 18 ans et plus ;
- ➔ **Etude V130_03, d'immunogénicité et de tolérance** de FLUCELVAX TIV *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 *versus* un vaccin non antigrippal comparateur, chez des enfants âgés de 2 à moins de 18 ans ;

¹⁷ [Fluad, INN-Influenza vaccine \(surface antigen, inactivated, adjuvated\)](#)

- ➔ **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 et d'un vaccin TIV standard (produit sur œuf) *versus* placebo, chez des adultes âgés de 18 ans et plus.

Les études V130_01, V130_03, V58P12 et V58P13 ont déjà été évaluées par la CTV en octobre 2019¹⁸ et V130_12 par la CTV en février 2023¹⁹. Dans le présent avis, 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 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 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

¹⁸ HAS - Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FLUCELVAX TETRA

¹⁹ Révision de la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

par le vaccin FLUCELVAX TETRA 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.

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).

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'anti-gène	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 ≥ 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 est non-inférieure à celle induite par les vaccins FLUCELVAX TIV 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 permettent 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.

Etude V58P13 chez des sujets adultes âgés de 18 à moins de 50 ans : Les données d'efficacité de FLUCELVAX TIV 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 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).

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, 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 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 (≥ 38°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 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 (≥ 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
	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 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	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) 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.

Conclusion

Au regard des éléments cités ci-dessus, et suite à la demande présentée par le laboratoire VIFOR FRANCE, en date du 21 octobre 2024 et complétée le 22 novembre 2024, le vaccin FLUCELVAX trivalent est **conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) de passer à une forme trivalente**.

La HAS est favorable à ce que le vaccin trivalent FLUCELVAX soit intégré à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière et soit disponible 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 n'a pas été abrogée, et est toujours active. FLUCELVAX TETRA n'est actuellement pas commercialisé en France.

Dans l'attente de toute nouvelle évaluation de données, les recommandations du vaccin trivalent FLUCELVAX suivent et sont alignées sur celles du vaccin FLUCELVAX TETRA, reprises ci-après : le vaccin FLUCELVAX TIV peut être utilisé à partir de l'âge de 2 ans et dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, consistant à éviter les formes graves et les décès grâce à la vaccination des populations particulières.

Table des annexes

Annexe 1.	Données concernant la nouvelle composition des vaccins contre la grippe	16
Annexe 2.	Rationnel du retrait de la souche B/Yamagata	17

Annexe 1. Données concernant la nouvelle composition des vaccins contre la grippe

Après consultation auprès d'un groupe consultatif d'expert.e.s provenant de ses centres collaborateurs et de ses laboratoires essentiels de réglementation pour analyser les données de surveillance des virus grippaux générées par le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS), l'OMS a recommandé en février 2024 que les vaccins destinés à être utilisés pendant la saison grippale 2024/2025 contiennent les virus suivants²⁰ :

- **Vaccins produits à partir d'œufs :**
 - un virus de type A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09
 - un virus de type A/Thailand/8/2022 (H3N2)
 - un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria)
- **Vaccins issus de cultures cellulaires ou de recombinaisons :**
 - un virus de type A/Wisconsin/67/2022 (H1N1) pdm09
 - un virus de type A/Massachusetts/18/2022 (H3N2)
 - un virus de type B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria)

La souche de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata) peut être incluse pour les formes quadrivalentes et retirée pour les formes trivalentes. Les variations de souche autorisées ont été listées²¹.

L'*Emergency Task Force* (ETF) recommande que la souche de la lignée B/Yamagata soit idéalement retirée de tous les vaccins vivants atténués à partir de la saison 2024/2025²². Afin de garantir l'approvisionnement en vaccins pour la prochaine campagne de vaccination, la transition vers une composition trivalente pour tous les autres vaccins antigrippaux devra être achevée pour la saison 2025/2026. La HAS choisit ainsi de se positionner pour un passage vers la composition trivalente pour la saison de la campagne vaccinale 2025/2026.

²⁰ [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](#)

²¹ [Amended EU recommendation vaccine composition 2024-2025](#)

²² [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Annexe 2. Rationnel du retrait de la souche B/Yamagata

La souche B/Yamagata du virus de la grippe B d'origine naturelle n'a pas eu de détection en circulation confirmée depuis mars 2020 d'après les données issues de la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) et de FluNet²³. Les caractéristiques spécifiques du virus B/Yamagata liées à son aptitude et à son mode de transmission seraient en partie responsables de sa disparition apparente, tout comme les mesures de santé publique mises en place pour limiter la propagation du COVID-19 pendant la pandémie. Le virus B/Yamagata n'ayant pas été détecté au cours des quatre dernières années, la pertinence de la vaccination contre cette lignée a été remise en question à l'échelle mondiale, car le virus ne constitue plus une menace pour la santé publique.

En outre, les vaccins à virus vivant contenant l'antigène B/Yamagata pourraient présenter un risque lointain de réintroduction de la lignée chez l'Homme par réassortiment de la souche vaccinale B/Yamagata avec la souche de type sauvage B/Victoria. Il n'est donc pas nécessaire de l'inclure dans la formulation des vaccins antigrippaux pour les saisons à venir.

Compte tenu de toutes ces considérations, l'OMS a émis des recommandations afin de passer à la fabrication de vaccins contre la grippe saisonnière sans le composant du virus B/Yamagata dès que possible. Recommandations qui ont été reprises par l'EMA et qui s'appliquent aussi bien aux vaccins vivants atténués qu'aux vaccins inactivés.

²³ [Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU](#)

Remerciements

La HAS tient à remercier les deux rapportrices de cet avis, Guislaine CARCELAIN et Marie MURA, membres de la Commission Technique des Vaccinations.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CT	Commission de la Transparence
CTV	Commission Technique des Vaccinations
EMA	European Medical Agency _ Agence Européenne du Médicament
ETF	European Task Force
FDA	Food and Drug Administration
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
GISRS	Système mondial de l’OMS de surveillance de la grippe et de riposte
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de Santé
IHA	Inhibition de l’hémagglutination
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion des Risques
PSUR	Periodic Safety Update Report
QIV	Quadrivalent
QIVc	QIV produit sur cultures cellulaires
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
TIV	Trivalent
TIVc	TIV produit sur cultures cellulaires
TIVe	TIV produit sur œufs

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

