

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche

EFLUELDA,

suspension injectable en seringue préremplie

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- Vaccin antigrippal
- Adulte (65 ans et plus)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour la prévention de la grippe chez l'adulte de 65 ans et plus selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 6 février 2025 et du 10 avril 2025)

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la Transparence considère que EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur (avis de la HAS du 6 février 2025 et du 10 avril 2025) pour la prévention de la grippe chez les adultes 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)	Compte tenu : – des données issues de la littérature sur les études cliniques (notamment les études randomisées contrôlées versus les vaccins à dose standard et les méta-analyses) avec les vaccins antigrippaux trivalents haute dose suggérant une efficacité supérieure à celle des vaccins dose standard, mais avec un faible niveau de preuve en raison de résultats hétérogènes (variant en fonction de la saison grippale considérée, la période grippale étudiée au sein d'une même saison, la souche virale, la correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes, le schéma d'étude considéré et les caractéristiques démographiques et sanitaires de la population d'étude), – d'une taille d'effet relative par rapport aux vaccins dose standard au mieux modeste (de l'ordre de 15% concernant la diminution de cas de grippe

	confirmée en laboratoire et 15% concernant les hospitalisations et, dans une moindre mesure, sur les admissions aux urgences) et des différences d'effets absolus très faibles, – de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la réduction des décès, – de l'absence de démonstration suffisante (en matière de taille d'effet) d'une différence avec le vaccin adjuvanté FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface, avec adjuvant), – de l'intérêt supposé d'un vaccin antigrippal trivalent haute dose du fait de l'immunosénescence pouvant influencer la réponse vaccinale chez les personnes de 65 ans et plus, la Commission considère que EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.
Population cible	La population cible des personnes âgées de 65 ans et plus est estimée à 14,7 millions de personnes.
Demande de données	La Commission regrette l'absence de mise à disposition du vaccin malgré un avis précédent favorable au remboursement d'EFLUELDA (vaccin antigrippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche), compte tenu d'une potentielle meilleure réponse de ce vaccin chez les personnes de 65 ans et plus du fait de l'immunosénescence (Avis du 24/06/2020). La Commission recommande que des études épidémiologiques soient menées afin de documenter l'impact de la mise à disposition de ce vaccin sur la morbi-mortalité et la couverture vaccinale chez les 65 ans et plus. La Commission réévaluera son avis selon les résultats dans un délai maximal de trois ans.
Recommandations particulières	La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable. Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	6
2.2 Prise en charge actuelle	8
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données issues des recommandations concernant le passage du quadrivalent au trivalent de la HAS du 6 février 2025	12
3.3 Synthèse des données issues de la recommandation préférentielle chez les personnes de 65 ans et plus de la HAS du 10 avril 2025	23
3.3.1 Contexte	23
3.3.2 Efficacité vaccinale par rapport aux vaccins dose standard (SD)	25
3.3.3 Comparaison efficacité vaccinale entre EFLUELDA et FLUAD	34
3.4 Modification du parcours de soins	37
3.5 Programme d'études	37
4. Discussion	37
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	42
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	42
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	43
5.3 Service Médical Rendu	43
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	44
5.5 Population cible	44
5.6 Demande de données	45
5.7 Autres recommandations de la Commission	45
6. Annexes	45

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 – Mai 2025

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	– Transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. En effet, à la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténués contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation du virus depuis mars 2020¹. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents². L'objectif des recommandations HAS sur EFLUELDA publiées le 6 février 2025 a été d'acter la transition du vaccin EFLUELDA, de sa forme quadrivalente actuelle (EFLUELDA TETRA) à une forme trivalente (EFLUELDA) dans le cadre des futures campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière en France, et d'acter l'intégration du nouveau vaccin trivalent EFLUELDA à la stratégie vaccinale antigrippale³. – Prise en compte de la recommandation préférentielle émise par la HAS le 10 avril 2025 pour les personnes de 65 ans et plus En avril 2025, la HAS recommande la vaccination contre la grippe saisonnière chez les adultes âgés de 65 ans et plus, sans que celle-ci ne soit obligatoire⁴. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement les vaccins haute dose EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) et adjuvanté FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface) par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population. 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.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe. EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles sur la vaccination contre la grippe. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface (J07BB02) EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie (verre) sans aiguille de 0,5 mL, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection (CIP : 34009 303 049 8 3)

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

² La composition du vaccin (souches retenues) est ajustée chaque année sur décision de l'OMS.

³ HAS - [Vaccin antigrippal EFLUELDA](#) : Transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière

⁴ [HAS - Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus. Place des vaccins Efluelda et Fluad](#)

	– 10 seringues préremplies (verre) sans aiguille de 0,5 mL, munies d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection (CIP : 34009 303 050 0 3) – 1 seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée de 0,5 mL, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection (CIP : 34009 303 050 1 0) – 10 seringues préremplies (verre) avec aiguille séparée de 0,5 mL, munies d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection (CIP : 34009 303 050 3 4) – 1 seringue préremplie (verre) avec aiguille séparée de 0,5 mL, munie d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, avec un bouclier de sécurité (CIP : 34009 303 050 5 8) – 10 seringues préremplies (verre) avec aiguille séparée de 0,5 mL, munies d'un bouchon-piston (Bromobutyle) et d'un capuchon de protection, avec un bouclier de sécurité (CIP : 34009 303 050 6 5)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	25/10/2024 (Procédure décentralisée) Date des rectificatifs et teneur : Sans objet Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui/Non
Conditions et statuts	Médicament non soumis à prescription médicale
Posologie dans l'indication évaluée	« Chez les personnes âgées de 60 ans et plus : une dose de 0,5 mL. » Pour plus de précision, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin antigrippal. La composition de ce vaccin, nouvellement autorisé, comme suit : – A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - souche analogue (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) – A/Darwin/9/2021 (H3N2) - souche analogue (A/Darwin/9/2021, SAN-010) – B/Austria/1359417/2021 - souche analogue (B/Michigan/01/2021, type sauvage)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Europe : EFLUELDA est en cours d'évaluation dans les pays européens suite aux recommandations de l'OMS du passage aux vaccins trivalents. – Etats-Unis : libellé non superposable « FLUZONE HIGH-DOSE is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of disease caused by influenza A subtype viruses and type B virus contained in the vaccine. FLUZONE HIGH ZONE is approved for use in persons 65 years of age and older. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté), dans l'indication suivante « EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe. EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une ASMR V (Avis du 24/06/2020)

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen et d'adoption : 26 mars 2025.
 - Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 14 mai 2025.
- Contributions de parties prenantes (contribution écrite) : Renaloo
- Expertise externe : Non

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 importants pour l'homme sont ceux de la grippe A, qui infectent diverses espèces mammifères et aviaires, et ceux de la grippe B, qui sont responsables des épidémies saisonnières, alors que les virus de type C provoquent une maladie généralement bénigne.

- ➔ Sur la base de leurs protéines de surface⁵, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA), les virus de type A sont classés en sous-types notés HxNy. Les sous-types qui ont causé des pandémies par le passé incluent les virus grippaux A H1N1, H2N2, H3N2 et H1N1pdm09, alors que les virus H3N2 et H1N1pdm09 continuent d'être à l'origine d'épidémies en tant que virus grippaux saisonniers.
- ➔ Les virus de type B infectent quasi-exclusivement l'homme. On distingue deux lignées de virus de type B, B-Yamagata et B-Victoria.

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

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

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

⁵ Les sous-types sont déterminés par la nature des protéines présentes à leur surface (il existe 18 sortes d'hémagglutinine, ou H, et 11 sortes de neuraminidase ou N).

repose sur l'échange d'informations génétiques entre différentes souches de virus grippaux A coinfectant un même hôte (par exemple, les porcs, les oiseaux, voire les êtres humains). Cela accroît le risque d'émergence d'un virus grippal à potentiel pandémique.

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

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

Épidémiologie

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

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

- les enfants âgés de moins de 15 ans, et plus particulièrement ceux âgés de 2 à 5 ans, sont surreprésentés parmi les cas de grippe et syndromes grippaux vus en consultation de médecine de ville (9 % pour les moins de 2 ans, 19 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) et aux urgences (14 % pour les moins de 2 ans, 23 % pour les 2-5 ans, 15 % pour les 6-14 ans) ;
- les adultes âgés de 65 ans ou plus et les enfants âgés de moins de 2 ans sont plus concernés par les formes de grippe nécessitant une hospitalisation y compris en réanimation (respectivement 42 % et 16 % pour les hospitalisations ; 44 % et 4 % pour les admissions en réanimation) ;
- les adultes âgés de 65 ans et plus sont très nettement surreprésentés parmi les décès attribuables à la grippe (23 % des décès en réanimation). Néanmoins, le nombre estimé de décès liés à la grippe survenant chez les personnes âgées de moins de 65 ans a avoisiné un millier lors de certaines épidémies au cours de la période d'étude, ce qui représente un volume de décès non négligeable dans cette population⁶. Concernant les enfants, 10 % des décès en réanimation concernent les enfants âgés de 2-14 ans et 8 % les enfants de moins de 2 ans).

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

⁶ Les données de mortalité liées à la grippe pour la période 2011-2012 à 2019-2020 (estimées par un modèle développé par Santé publique France à partir des données de mortalité toutes causes (Insee)) sont comprises entre 18 [-174 ; 210] (saison 2013-2014) et 1216 [784 ; 1648] (saison 2012-2013) pour les 65-74 ans et entre 657 [-113 ; 1427] (saison 2013-2014) et 13 136 [11420 ; 14603] (données 2016-2017) pour les plus de 75 ans.

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue chaque année lors de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le Ministère en charge de la Santé et de l'Accès aux soins. Ces dates varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France métropolitaine, les départements et régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) est celle de l'hémisphère Nord et démarre en octobre. A Mayotte, la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière est calquée sur celle de l'hémisphère Nord, et est 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'avril⁷.

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. Depuis février 2023, la HAS recommande la vaccination contre la grippe saisonnière aux enfants sans comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus, sans que celle-ci ne soit obligatoire⁸. Dans cette tranche d'âge, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement le vaccin administré par voie intranasale FLUENZ TETRA (vaccin grippal, vivant atténué, nasal), compte tenu de la meilleure acceptabilité de ce vaccin chez l'enfant du fait de la non-utilisation d'aiguille. En cas d'indisponibilité de ce vaccin, la HAS rappelle que d'autres vaccins antigrippaux disposent d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) et peuvent être utilisés chez l'enfant.

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024⁹, 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 2020¹⁰. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers des formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

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).

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent EFLUELDA TETRA n'a pas été abrogée, et est toujours valide. Le vaccin EFLUELDA TETRA n'est toutefois pas commercialisé en France (saison 2024-2025). Il reste recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe.

Dans son avis du 6 février 2025, la HAS **émet un avis favorable à l'intégration du vaccin trivalent EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026** et précise que les

⁷ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier_vaccinal_oct24.pdf](#)

⁸ Haute Autorité de Santé. 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. Février 2023. Disponible : [Haute Autorité de Santé - 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](#)

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 \(EMA\)](#)

recommandations vaccinales actuellement en vigueur pour le vaccin EFLUELDA TETRA **sont valables pour le vaccin EFFLUELDA.**

Dans son avis du 10 avril 2025, la HAS recommande d'utiliser préférentiellement chez les personnes de 65 ans et plus les vaccins haute dose EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) et adjuvanté FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface) par rapport aux vaccins à dose standard disponibles dans cette population. 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.

Comparteurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal qua- drivalent, inactivé, à antigènes de sur- face) VIATRIS SANTE	« Prévention de la grippe, en parti- culier 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 fon- dée sur des recommandations offi- cielles. »	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans co- morbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations re- commandées par la HAS le 2 février 2023 et aux poso- logies de l'AMM.
INFLUVAC (vaccin grippal triva- lent, inactivé, à anti- gènes 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 en- fants à partir de 6 mois pour lesquels la vaccination est recommandée
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal qua- drivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	« VAXIGRIPTETRA est indiqué pour la prévention de la grippe cau- sée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types vi- raux 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 nour- rissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vacci- nées 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 co- morbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations re- commandées par la HAS le 2 février 2023 et aux poso- logies de l'AMM.
VAXIGRIP (vaccin grippal triva- lent, inactivé, à virion fragmenté)	Même indication	Avis du 12/02/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et les en- fants à partir de 6 mois pour

SANOFI PASTEUR				lesquels la vaccination est recommandée
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.
FLUARIX (vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) GLAXOSMITHKLINE	AMM retirée			
FLUCELVAX TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) VIFOR	« 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	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
FLUAD TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIFOR	« 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	Même indication	Non évalué par la CT à la date du présent avis.		

EFLUELDA TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	« EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe. EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »	Avis du 24/06/2020 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	La Commission considère qu'EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.
---	---	--	--------------------	---

➔ Traitements non-médicamenteux

Les mesures d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers.

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

A l'appui de sa demande, le laboratoire a soumis de nouvelles données :

- **Études contrôlées randomisées :**
 - **FIM12** : étude pivot de phase III, randomisée contrôlée en double aveugle, mesurant l'efficacité clinique sur 2 saisons grippales chez les personnes de plus de 65 ans et plus. L'objectif était de démontrer l'efficacité vaccinale relative sur la prévention des cas de grippe biologiquement confirmés du vaccin TIV-HD par rapport au TIV-SD ;
 - **Etudes Gravenstein et al.** : deux études randomisées en grappe, chez des personnes résidant en maison de retraite aux Etats-Unis, dont l'objectif était de comparer l'efficacité clinique relative du vaccin TIV-HD par rapport au TIV-SD. La première étude a évalué la faisabilité, et a été suivie d'un essai pragmatique en simple aveugle, randomisé par grappes.
- **Méta-analyse d'études contrôlées randomisées :**
 - **Skaarup et al. publiée en 2024**, intègre les deux études ci-dessus ainsi que l'étude DANFLU1 afin d'estimer l'efficacité relative des vaccins HD par rapport aux SD dans la prévention des hospitalisations et les décès liés à la grippe.
- **Étude observationnelle :**

- **DRIVEN** : étude rétrospective française basée sur les données de l'Assurance Maladie évaluant l'efficacité vaccinale relative en vie réelle de QIV-HD par rapport au QIV-SD au cours de chaque saison grippale 2021/2022 et 2022/2023
- **Méta-analyse d'études observationnelles** :
 - **Lee et al., mise à jour faite en 2023** de la méta-analyse des mêmes auteurs publiée en 2021 ayant analysé les données d'efficacité en vie réelle des vaccins HD vs les SD en colligeant les données portant sur 45 millions d'individus vaccinés, dont plus de 29 millions ayant reçu un vaccin HD au cours de 12 saisons grippales.
- **Des études d'immunogénicité** :
 - **QHD00011** : étude de phase III comparant QIV-HD à un vaccin QIV-SD (INFLUVAC TETRA) chez les personnes de 60 ans et plus et réalisée en Europe au cours de la saison grippale 2019-2020
 - **QHD00029** (Influomics) : étude de phase IV, interventionnelle, multicentrique, randomisée, en ouvert, réalisée en France pour étudier le type de réponse immunitaire induite par QIV-HD en comparaison aux vaccins QIV-SD chez des sujets âgés de 65 ans et plus au cours de la saison grippale 2021/2022
- Des études de co-administration :
 - Etude de co-administration avec un vaccin ARNm COVID-19, évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une administration concomitante de QIV-HD et d'une dose de rappel du vaccin SPIKEVAX ;
 - Etude de co-administration avec un vaccin VRS, évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une administration concomitante de QIV-HD et d'une dose de Ad26.RSV.preF/RSV preF protein.

La CT s'est prononcée uniquement sur les données prises en compte par la CTV.

3.2 Synthèse des données issues des recommandations concernant le passage du quadrivalent au trivalent de la HAS du 6 février 2025

Dans le cadre de l'actualisation des recommandations relatives à EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe du 6 février 2025, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

Le vaccin EFLUELDA TIV-HD est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à celle de l'UE pour la saison 2023/2024. 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.

Les données sur l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du vaccin EFLUELDA TIV-HD sont issues d'études cliniques réalisées à partir de la précédente version de vaccin trivalent, du vaccin EFLUELDA QIV-HD, de données issues de la littérature et de données en vie réelle (études observationnelles).

L'immunogénicité du vaccin EFLUELDA TIV-HD est documentée à partir des études cliniques de phase III randomisées suivantes :

- ➔ **Etude QHD00011** : étude évaluant le vaccin EFLUELDA QIV-HD vs le vaccin QIV-DS chez des adultes âgés de ≥ 60 ans ;
- ➔ **Etude QHD00013** : étude évaluant le vaccin EFLUELDA TIV-HD vs le vaccin EFLUELDA QIV-HD chez des adultes âgés de ≥ 65 ans ;

- ➔ **Etude FIM05** : étude évaluant le vaccin EFLUELDA TIV-HD vs le vaccin TIV-DS chez des adultes âgés de ≥ 65 ans.

L'efficacité vaccinale du vaccin EFLUELDA TIV-HD a été évaluée dans l'**étude clinique FIM12** :

- ➔ **Etude FIM12** : étude de phase III multicentrique, en double aveugle comparant le vaccin EFLUELDA TIV-HD au vaccin TIV-DS, chez des adultes âgés de 65 ans et plus¹¹.

En termes d'immunogénicité :

Etude QHD00011 chez les adultes âgés de 60 ans et plus¹² : L'objectif principal de cette étude était de démontrer que le vaccin EFLUELDA QIV-HD induisait une réponse immunitaire supérieure (évaluée en anticorps par inhibition de l'hémagglutination (IHA) par rapport au vaccin QIV-DS, pour les quatre souches virales, à 28 jours post-vaccination, et ce aussi bien chez les sujets de 60 à 64 ans que chez ceux de ≥ 65 ans (tableaux 2 et 3).

Au total, 1 539 sujets ont été inclus et randomisés dans l'étude, dont 1 533 ont reçu une injection de vaccin. La période de suivi à 6 mois a duré 194 jours et les sujets ont été suivis sur une durée moyenne de 183 jours.

Tableau 2 : Etude QHD00011 : résumé de la réponse immunitaire pour chaque antigène selon la méthode IHA dans la population totale regroupant les adultes âgés de 60 à 64 ans et les adultes de 65 ans et plus – population FAS (Full Analysis Set)

Souche d'anti-gène	Pré-vaccination (V01)	Post-vaccination (V02)	Réponse post-vaccination sur la base de la valeur pré-vaccination (V02/V01)	
	MGT [IC 95%]	MGT [IC 95%]	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion* n(%), [IC 95%]
QIV-HD				
A/H1N1 (N=769)	48,6 (43,4 ; 54,4)	365 (333 ; 400)	7,50 (6,68 ; 8,42)	477 (62,1) (58,6 ; 65,6)
A/H3N2 (N=768)	13,3 (12,3 ; 14,4)	313 (283 ; 347)	23,7 (21,4 ; 26,1)	676 (88,1) (85,6 ; 90,3)
B1 (N=769)	63,9 (57,7 ; 70,7)	447 (417 ; 480)	7,02 (6,34 ; 7,77)	479 (62,5) (58,9 ; 65,9)
B2 (N=769)	89,7 (80,5 ; 99,9)	638 (594 ; 686)	7,13 (6,44 ; 7,90)	480 (62,7) (59,2 ; 66,2)
QIV-DS				
A/H1N1 (N=758)	46,2 (41,4 ; 51,7)	200 (181 ; 222)	4,34 (3,88 ; 4,84)	297 (39,2) (35,7 ; 42,8)
A/H3N2 (N=758)	13,0 (12,0 ; 14,1)	164 (148 ; 182)	12,6 (11,3 ; 14,0)	562 (74,2) (71,0 ; 77,3)
B1 (N=758)	74,5 (67,3 ; 82,4)	294 (272 ; 316)	3,95 (3,56 ; 4,38)	312 (41,2) (37,7 ; 44,8)
B2 (N=758)	96,6 (86,9 ; 107)	363 (337 ; 392)	3,77 (3,42 ; 4,15)	314 (41,6) (38,0 ; 45,2)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. A/H1N1 : A/Brisbane/02/2018 ; A/H3N2 : A/Kansas/14/2017 ; B1 : B/Maryland/15/2016 BX-69A (lignée Victoria) ; B2 : B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) ; * La séroconversion est définie par, soit un titre en anticorps <1:10 pré-vaccination et ≥1:40 post-vaccination, soit un titre d'anticorps ≥1:10 pré-vaccination et une augmentation de ≥4 fois ce titre post-vaccination.

Tableau 3 : Etude QHD00011 : supériorité d'EFLUELDA QIV-HD par rapport à un vaccin QIV-DS chez l'adulte de plus de 60 ans en termes de MGT à J28 après la vaccination (critère principal – population FAS)

Age	Vaccin	Antigène/souche	N	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion % [IC 95%]	QIV-HD/QIV-SD Ratio MGT [IC 95%]
60 à 64 ans	QIV-HD	A/H1N1	377	471 (416 ; 533)	66,5 (61,5 ; 71,2)	-
		A/H3N2	376	303 (262 ; 350)	89,4 (85,8 ; 92,3)	-

¹¹ DiazGranados *et al.*, N Engl J Med, 2014 : [10.1056/NEJMoa1315727](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727)

¹² [RECO Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination](#)

	QIV-DS	B1	377	497 (450 ; 548)	68,2 (63,2 ; 72,8)	-
		B2	377	766 (690 ; 849)	70,6 (65,7 ; 75,1)	-
		A/H1N1	377	248 (217 ; 283)	41,4 (36,4 ; 46,5)	1,90 (1,58 ; 2,28)
		A/H3N2	377	178 (154 ; 206)	76,7 (72,1 ; 80,8)	1,70 (1,38 ; 2,08)
		B1	377	330 (297 ; 367)	47,7 (42,6 ; 52,9)	1,51 (1,30 ; 1,74)
		B2	377	433 (391 ; 480)	48,5 (43,4 ; 53,7)	1,77 (1,53 ; 2,04)
	QIV-HD	A/H1N1	392	286 (250 ; 326)	57,9 (52,8 ; 62,8)	-
		A/H3N2	392	324 (281 ; 374)	87,0 (83,2 ; 90,1)	-
		B1	392	405 (366 ; 447)	56,9 (51,8 ; 61,9)	-
		B2	392	536 (485 ; 592)	55,2 (50,1 ; 60,2)	-
	QIV-DS	A/H1N1	381	162 (139 ; 190)	(37,0 (32,1 ; 42,1)	1,76 (1,44 ; 2,15)
		A/H3N2	381	151 (129 ; 176)	71,8 (67,0 ; 76,3)	2,15 (1,74 ; 2,65)
		B1	381	262 (236 ; 291)	34,7 (30,0 ; 39,8)	1,55 (1,34 ; 1,79)
		B2	381	305 (274 ; 340)	34,7 (30,0 ; 39,8)	1,76 (1,52 ; 2,03)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. * La supériorité était conclue si la borne inférieure de l'IC 95% bilatéral du ratio des MGT entre les groupes était >1

Pour chacune des quatre souches virales, la réponse immunitaire induite par le vaccin QIV-HD a été supérieure à celle induite par le vaccin QIV-DS en MGT et en taux de séroconversion.

Etude QHD00013 chez les adultes âgés de 65 ans et plus^{13,14} : L'objectif principal de cette étude clinique de phase III, randomisée, contrôlée *versus* un comparateur actif, en double aveugle, était de démontrer la non-infériorité d'EFLUELDA QIV-HD par rapport à EFLUELDA TIV-HD, en comparant les MGT en anticorps anti-IHA au 28^{ème} jour après vaccination (J28) et les taux de séroconversion, chez des sujets adultes âgés de 65 ans et plus.

Au total, 2 670 adultes ont été randomisés pour recevoir soit une dose d'EFLUELDA QIV-HD, soit une dose d'EFLUELDA TIV-HD (l'une des deux formulations du vaccin comparateur, contenant soit une souche B de la lignée Yamagata, soit une souche B de la lignée Victoria). Les résultats sont résumés dans les tableaux 4-6.

Tableau 4 : Etude QHD00013 : non-infériorité de QIV-HD par rapport à TIV-HD1 et/ou TIV-HD2 en utilisant les MGT à V02 après la vaccination – Per Protocol Analysis Set

Souche d'antigène	N	MGT	[IC 95%]	QIV-HD/TIV-HDs*		
				Ratio MGT	[IC 95%]	Non-infériorités
QIV-HD						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	1680	312	(292 ; 332)	-	-	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	1679	563	(525 ; 603)	-	-	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	1680	516	(488 ; 545)	-	-	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	1680	578	(547 ; 612)	-	-	-
TIV-HD1						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	423	387	(339 ; 442)	0,81	(0,697 ; 0,931)	-

¹³ RECO Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination

¹⁴ Chang *et al.*, Clinical Trials, 2019 : [10.1016/j.vaccine.2019.08.016](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.016)

Souche d'antigène	N	MGT	[IC 95%]	QIV-HD/TIV-HDs*		
				Ratio MGT	[IC 95%]	Non-infériorité§
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	423	588	(513 ; 673)	0,96	(0,821 ; 1,115)	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	423	476	(426 ; 532)	1,08	(0,958 ; 1,224)	Oui
TIV-HD2						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	430	362	(317 ; 413)	0,86	(0,745 ; 0,993)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	430	600	(524 ; 687)	0,94	(0,805 ; 1,092)	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	430	580	519 ; 649)	1,00	(0,881 ; 1,129)	Oui
TIV-HD groupé						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	853	374	(341 ; 411)	0,83	(0,744 ; 0,932)	Oui
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	853	594	(540 ; 653)	0,95	(0,842 ; 1,066)	Oui

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; IC : Intervalle de Confiance. ; QIV-HD : vaccin grippal quadrivalent à haute dose, TIV-HD : vaccin grippal trivalent à haute dose ; M : nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles pour le critère d'évaluation considéré. L'IC à 95 % bilatéral est basé sur la distribution t de *Student* de la transformation logarithmique des titres individuels. Des transformations antilog ont été appliquées aux résultats ; TIV-HD 1 ne contient pas la souche B2 ; TIV-HD2 ne contient pas la souche B1 ; * Les TIV-HD désignent l'un des groupes TIV-HD1, TIV-HD2 ou TIV-HD mis en commun ; § On conclut à la non-infériorité des MGT si la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral du rapport des MGT entre les groupes est > 0,667 pour chacune des comparaisons applicables dans cette colonne.

Tableau 5 : Etude QHD00013 : non-infériorité de QIV-HD par rapport à TIV-HD1 et/ou TIV-HD2 sur la base des taux de séroconversion à V02 après la vaccination – Per Protocol Analysis Set

Souche d'antigène	n/M	%	[IC 95%]	QIV-HD/TIV-HDs*		
				Différence (%)	[IC 95%]	Non-infériorités
QIV-HD						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	841/1669	50,4	(48,0 ; 52,8)	-	-	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	830/1668	49,8	(47,3 ; 52,2)	-	-	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	610/1669	36,5	(34,2 ; 38,9)	-	-	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	778/1669	46,6	(44,2 ; 49,0)	-	-	-
TIV-HD1						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	236/420	56,2	(51,3 ; 61,0)	-5,80	(-11,05 ; -0,45)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	222/420	52,9	(48,0 ; 57,7)	-3,10	(-8,40 ; 2,25)	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	164/421	39,0	(34,3 ; 43,8)	-2,41	(-7,66 ; 2,70)	Oui
TIV-HD2						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	219/428	51,2	(46,3 ; 56,0)	-0,78	(-6,0- ; 4,52)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	206/428	48,1	(43,3 ; 53,0)	1,63	(-3,67 ; 6,90)	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	207/428	48,4	(43,5 ; 53,2)	-1,75	(-7,04 ; 3,53)	Oui
TIV-HD groupé						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	455/848	53,7	(50,2 ; 57,1)	-3,27	(-7,37 ; 0,86)	Oui
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	428/848	50,5	(47,1 ; 53,9)	-0,71	(-4,83 ; 3,42)	Oui

IC : Intervalle de Confiance ; QIV-HD : vaccin grippal quadrivalent à haute dose, TIV-HD : vaccin grippal trivalent à haute dose ; M : nombre de sujets pour lesquels des données sont disponibles pour le critère d'évaluation considéré. L'IC à 95 % bilatéral pour la proportion unique (%) est basé sur la méthode Clopper-Pearson. L'IC bilatéral à 95 % pour la différence est basé sur la méthode du score de Wilson sans correction de continuité ; TIV-HD1 ne contient pas la souche B2 ; TIV-HD2 ne contient pas la souche B1 ; * Ici, TIV-HD signifie n'importe lequel des groupes TIV-HD1, TIV-HD2 ou TIV-HD mis en commun ; § On conclut à la non-infériorité en matière de séroconversion si la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral des différences de taux de séroconversion entre les groupes est > -10 % pour chaque comparaison applicable.

Tableau 6 : Etude QHD00013 : supériorité d'EFLUELDA QIV-HD versus TIV-HD1 ou TIV-HD2 chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, J28 après la vaccination (critère secondaire – population FAS)

Lignée B	QIV-HD	TIV-HD	QIV-HD vs TIV-HD1 ou 2** [IC 95%*]
	MGT		Ratio des MGT
B/Brisbane (B1)	515	253	2,03 (1,802 ; 2,288)
B/Phuket (B2)	573	280	2,04 (1,804 ; 2,315)
	Taux de séroconversion		Différence des taux de séroconversion
B/Brisbane (B1)	36,3%	15,5%	20,78% (16,50 ; 24,61)
B/Phuket (B2)	46,7%	17,4%	29,27% (24,78 ; 33,29)

* La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95% bilatéral était >1,5 pour le ratio des MGT et > 10% pour la différence des taux de séroconversion pour les 2 souches B ; ** La supériorité du vaccin QIV-HD est comparée au vaccin TIV-HD1 pour la souche B1 et au TIV-HD2 pour la souche B2.

En synthèse, EFLUELDA QIV-HD s'est révélé aussi immunogène qu'EFLUELDA TIV-HD à la fois sur les critères des MGT mesurées par IHA et des taux de séroconversion, concernant les souches grippales en commun.

Etude FIM05 chez les adultes âgés de 65 ans et plus¹⁵ : L'objectif principal de cette étude clinique de phase III, multicentrique, randomisée, contrôlée *versus* un comparateur actif, en double aveugle, était de démontrer la supériorité d'EFLUELDA TIV-HD par rapport au vaccin TIV-DS, évaluée par i) les taux de séroconversion et ii) les ratios des MGT en anticorps anti-IHA, un mois post-vaccination.

Au total, 3 876 personnes âgées ont été randomisées dans l'étude pour recevoir soit une dose de EFLUELDA TIV-HD, soit une dose du vaccin TIV-DS. Sur les 3 876 adultes randomisés, 3 837 ont été vaccinés : 2 575 avec EFLUELDA TIV-HD et 1 262 avec le TIV-DS. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-après.

Tableau 7 : Etude FIM05 : supériorité de TIV-HD versus TIV-DS chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de séroconversion et de rapport des MGT à J28 post vaccination (critères principaux et secondaires – population FAS)

		TIV-HD (3 lots combinés)	TIV-DS	Rapport des MGT [IC 95%]	Différence entre les groupes vaccinés [IC 95%]
A/H1N1	MGT [IC 95%]	115,8 (111,41 ; 120,34)	67,29 (63,65 ; 71,13)	1,72 (1,61 ; 1,84)	-
	Taux de séroconversion MGT [IC 95%]	48,56 (46,59 ; 50,53)	23,14 (20,83 ; 25,58)	-	25,42 (22,38 ; 28,46)
	Taux de séroprotection MGT [IC 95%]	89,9 (88,66 ; 91,04)	76,8 (74,32 ; 79,07)		13,14 (10,52 ; 15,75)
A/H3N2	MGT [IC 95%]	608,9 (583,54 ; 635,30)	332,5 (310,44 ; 356,05)	1,83 (1,70 ; 1,98)	-
	Taux de séroconversion MGT [IC 95%]	69,10 (67,26 ; 70,90)	50,72 (47,91 ; 53,53)	-	18,38 (15,08 ; 21,69)
	Taux de séroprotection MGT [IC 95%]	99,3 (98,88 ; 99,58)	96,5 (95,31 ; 97,44)		2,81 (1,74 ; 3,88)
B/Malaysia/2506/04	MGT [IC 95%]	60,06 (66,60 ; 71,60)	52,34 (49,48 ; 55,35)	1,32 (1,24 ; 1,41)	-

¹⁵ [Etude FIM05 - Clinical Study Report](#)

Taux de séroconversion MGT [IC 95%]	41,76 (39,82 ; 43,71)	29,94 (27,41 ; 32,57)	-	11,81 (8,63 ; 15,00)
Taux de séroprotection MGT [IC 95%]	79,3 (77,64 ; 80,83)	67,6 (64,90 ; 70,16)		11,70 (8,66 ; 14,73)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres ; IC : Intervalle de Confiance. La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'IC 95% du rapport des MGT était supérieure à 1,5 pour au moins 2 des 3 souches vaccinales et si la différence des taux de séroconversion était supérieure de 10% pour au moins 2 des 3 souches vaccinales.

EFLUELDA TIV-HD a induit une réponse immunitaire supérieure pour les souches A/H1N1 et A/H3N2, et une réponse immunitaire non-inférieure pour la souche B (séroconversion : +11,81% [8,63 ; 15,0] et rapport en MGT : 1,32 [1,24 ; 1,41]), à la fois en termes de ratios de MGT et de taux de séroconversion 28 jours post vaccination, par rapport au vaccin TIV-DS.

En termes d'efficacité :

L'efficacité vaccinale du vaccin EFLUELDA TIV-HD a été évaluée dans l'**étude clinique FIM12** de phase III multicentrique, en double aveugle comparant le vaccin EFLUELDA TIV-HD au vaccin TIV-DS, chez des adultes âgés de 65 ans et plus¹⁶.

Etude FIM12 chez les adultes âgés de 65 ans et plus : L'objectif principal de cette étude était de comparer l'efficacité d'EFLUELDA TIV-HD *versus* TIV-DS dans la prévention des cas de grippe confirmés biologiquement, chez des personnes âgées de 65 ans et plus.

Au total, 31 989 sujets âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans l'étude, dont 14 500 et 17 489 sujets recrutés lors des saisons grippales 2011/2012 et 2012/2013 respectivement, aux Etats-Unis et au Canada. Les participants ont été suivis pour détecter la survenue d'une maladie respiratoire au travers d'une surveillance active et passive, débutant 2 semaines après la vaccination et pendant une durée d'environ 7 mois. Les résultats sont résumés dans les tableaux 8 (résultats sur l'objectif principal) et 9 (résultats sur les principaux objectifs secondaires).

Tableau 8 : Etude FIM12 : efficacité vaccinale relative de TIV-HD *versus* TIV-DS pour la prévention des cas de grippe biologiquement confirmée, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – population per protocol (pp)

	Année 1 ^a			Année 2 ^b			Années combinées		
	TIV-HD 7209 ^c n(%)	TIV-DS 7207 ^c n(%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD 8683 ^c n(%)	TIV-DS 8704 ^c n(%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD 15892 ^c n(%)	TIV-DS 15911 ^c n(%)	Efficacité relative % [IC 95%]
Associé avec un syndrome grippal défini par le protocole	23 (0,32)	42 (0,58)	45,25 (6,86 ; 68,57)	204 (2,35)	258 (2,96)	20,74 (4,39 ; 34,36)	227 (1,43)	300 (1,89)	24,24 (9,69 ; 36,52)
Souche A	16 (0,22)	34 (0,47)	52,95 (12,41 ; 75,75)	174 (2,00)	215 (2,00)	18,87 (0,46 ; 33,96)	190 (1,20)	249 (1,56)	23,60 (7,36 ; 37,08)
A/H1N1	4 (0,06)	6 (0,08)	33,35 (-181,1 ; 86,17)	4 (0,05)	3 (0,03)	-33,66 (-812,4 ; 77,39)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,00 (-159,9 ; 70,12)

¹⁶ DiazGranados *et al.*, N Engl J Med, 2014 : [10.1056/NEJMoa1315727](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727)

	Année 1 ^a			Année 2 ^b			Années combinées		
	TIV-HD 7209 ^c n(%)	TIV-DS 7207 ^c n(%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD 8683 ^c n(%)	TIV-DS 8704 ^c n(%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD 15892 ^c n(%)	TIV-DS 15911 ^c n(%)	Efficacité relative % [IC 95%]
A/H3N2	11 (0,15)	25 (0,35)	56,01 (7,32 ; 80,46)	160 (1,84)	197 (2,26)	18,59 (-0,81 ; 34,33)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,88 (5,43 ; 37,20)
Souche B	7 (0,10)	8 (0,11)	12,52 (-176,1 ; 73,00)	30 (0,35)	43 (0,49)	30,06 (-14,09 ; 57,64)	37 (0,23)	51 (0,32)	27,36 (-13,11 ; 53,75)
Victoria	2 (0,03)	4 (0,06)	50,01 (-248,8 ; 95,48)	6 (0,07)	7 (0,08)	14,08 (-198,6 ; 76,14)	8 (0,05)	11 (0,07)	27,19 (-98,75 ; 74,57)
Yamagata	3 (0,04)	2 (0,03)	-49,96 (-1695 ; 82,82)	21 (0,24)	34 (0,39)	38,09 (-9,79 ; 65,85)	24 (0,15)	36 (0,23)	33,25 (-15,00 ; 61,91)

a Année 1 caractérisée par une faible activité de la grippe et un niveau d'adéquation bon à modéré entre les souches vaccinales et circulantes ; b Année 2 caractérisée par une activité grippale élevée et un mauvais niveau d'adéquation entre les souches vaccinales et circulantes. Malgré ces différences, les résultats constants en faveur du TIV-HD pour la saison 1 et 2 rassurent sur le bénéfice du HD malgré les variations saisonnières ; c N.

Tableau 9 : Etude FIM12 : efficacité vaccinale relative de TIV-HD versus TIV-DS pour la prévention des cas de grippe selon les définitions et souches considérées – population pp

	Grippe confirmée virologiquement causée par des souches similaires aux souches vaccinales			Grippe confirmée par culture quelle que soit la souche			Grippe confirmée par culture causée par des souches similaires aux souches vaccinales		
	TIV-HD* n (%)	TIV-DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD* n (%)	TIV-DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD* n (%)	TIV-DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]
Grippe associée à un syndrome grippal (selon définition du protocole)	73 (0,46)	113 (0,71)	35,32 (12,42 ; 52,49)	205 (1,29)	267 (1,68)	23,13 (7,44 ; 36,24)	63 (0,40)	92 (0,58)	31,44 (4,51 ; 51,05)
A	56 (0,35)	82 (0,52)	31,63 (2,79 ; 52,21)	170 (1,07)	221 (1,39)	22,98 (5,51 ; 37,32)	46 (0,29)	63 (0,40)	26,90 (-8,62 ; 51,13)
A/H1N1	7 (0,04)	8 (0,05)	12,40 (-176,5 ; 72,96)	7 (0,04)	9 (0,06)	22,13 (-135,70 ; 75,35)	3 (0,02)	3 (0,02)	-0,12 (-647,5 ; 86,59)
A/H3N2	49 (0,31)	74 (0,47)	33,70 (3,60 ; 54,76)	156 (0,98)	198 (1,24)	21,12 (2,21 ; 36,46)	43 (0,27)	60 (0,38)	28,25 (-7,93 ; 52,66)
B	17 (0,11)	31 (0,19)	45,10 (-2,32 ; 71,50)	35 (0,22)	46 (0,29)	23,82 (-20,85 ; 52,36)	17 (0,11)	29 (0,18)	41,31 (-10,44 ; 69,74)
Grippe associée à une fièvre ou toux (selon définition des CDC)	26 (0,16)	51 (0,32)	48,96 (16,60 ; 69,45)	84 (0,53)	110 (0,69)	23,55 (-2,50 ; 43,14)	22 (0,14)	45 (0,28)	51,05 (16,77 ; 72,01)
A	21 (0,13)	36 (0,23)	41,60 (-2,78 ; 67,60)	75 (0,47)	94 (0,59)	20,12 (-9,37 ; 41,83)	17 (0,11)	31 (0,19)	45,10 (-2,32 ; 71,50)

	Grippe confirmée virologiquement causée par des souches similaires aux souches vaccinales			Grippe confirmée par culture quelle que soit la souche			Grippe confirmée par culture causée par des souches similaires aux souches vaccinales		
	TIV-HD* n (%)	TIV-DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD* n (%)	TIV-DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV-HD* n (%)	TIV-DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]
A/H1N1	2 (0,01)	2 (0,01)	-0,12 (-1281 ; 92,74)	2 (0,01)	2 (0,01)	(0,12 (-1281 ; 92,74)	0 (0,00)	1 (0,01)	100,00 (-3805 ; 100,0)
A/H3N2	19 (0,12)	34 (0,21)	44,05 (-0,91 ; 69,85)	69 (0,43)	85 (0,53)	18,73 (-12,99 ; 41,71)	17 (0,11)	30 (0,19)	43,27 (-6,23 ; 70,65)
B	5 (0,03)	15 (0,09)	66,63 (3,40 ; 90,51)	9 (0,06)	16 (0,10)	43,68 (-35,34 ; 78,06)	5 (0,03)	14 (0,09)	64,24 (-5,06 ; 89,92)
Grippe associée à une affection respiratoire	106 (0,67)	146 (0,09)	27,31 (6,01 ; 43,94)	276 (1,74)	338 (2,12)	18,25 (3,87 ; 30 ; 52)	85 (0,53)	118 (0,74)	27,88 (3,88 ; 46,08)
A	82 (0,52)	101 (0,63)	18,71 (-9,87 ; 40,01)	227 (1,43)	271 (1,70)	16,14 (-0,41 ; 30,01)	61 (0,38)	75 (0,47)	18,57 (-15,71 ; 42,89)
A/H1N1	12 (0,08)	9 (0,06)	-33,49 (-258,7 ; 48,38)	13 (0,08)	10 (0,06)	-30,16 (-231,6 ; 47,28)	5 (0,03)	3 (0,02)	-66,87 (-974,5 ; 67,53)
A/H3N2	70 (0,44)	92 (0,58)	23,82 (-5,09 ; 44,99)	205 (1,54)	245 (1,54)	16,23 (-1,27 ; 30,75)	56 (0,35)	72 (0,45)	22,13 (-11,97 ; 46,08)
B	24 (0,15)	45 (0,28)	46,60 (10,47 ; 68,88)	49 (0,31)	67 (0,42)	26,78 (-7,43 ; 50,40)	24 (0,15)	43 (0,27)	44,12 (5,83 ; 67,56)

* N=15 892

** N=15 911

En résumé, EFLUELDA TIV-HD par rapport au TIV-DS, démontre sa supériorité avec une efficacité relative de 24,24% [IC 95% : 9,69 - 36,52], selon l'hypothèse préétablie d'une limite inférieure de l'IC de l'efficacité relative > 9,1 %, soit une efficacité absolue de 0,46% cas de grippe évités supplémentaires. Ces résultats sont également concluants dans la population FAS, avec une efficacité vaccinale relative de 24,24% [IC 95% : 9,71 ; 36,50] ; cependant la supériorité n'a pas été atteinte selon la définition retenue pour définir les cas de grippe.

Par ailleurs, l'efficacité vaccinale relative apparaît également variable selon les souches de grippe circulantes. La première saison 2011/2012 a été marquée par une faible intensité de l'épidémie grippale et a été caractérisée par une concordance satisfaisante à bonne entre le vaccin et les souches circulantes ; tandis que la seconde saison 2012/2013 a été caractérisée par une non-concordance entre les souches vaccinales et les souches circulantes prédominantes. Ainsi, la supériorité n'a pas été atteinte durant cette seconde saison, pour chacune des souches, selon les hypothèses préétablies, notamment en raison du plus faible nombre de cas rapportés par souche. Seule une différence statistiquement significative a été observée pour la souche H3N2 (efficacité relative de 22,88% [IC 95% : 5,43 ; 37,20]).

Des données issues de la littérature ont permis de montrer qu'EFLUELDA TIV-HD en comparaison à TIV-DS réduisait significativement le risque et l'incidence d'hospitalisations pour grippe et/ou

pneumonies, pour affections respiratoires et toutes causes chez des personnes âgées de 65 ans et plus résidentes en maison de retraite^{17,18}.

Essai pragmatique des études en maisons de retraite de Gravenstein et al.^{17,18,19,20} : L'objectif de cette étude, de phase IV, de supériorité, multicentrique (823 centres aux Etats-Unis), randomisée par grappes avec un plan factoriel 2X2, en simple aveugle (investigateur), était d'étudier la supériorité du vaccin EFLUELDA TIV-HD par rapport au vaccin TIV-DS, chez des sujets adultes de plus de 65 ans résidents de long séjour en maisons de retraite, sur le taux d'hospitalisation pour syndrome grippal ou affection pulmonaire, la mortalité et le taux de déclin fonctionnel.

Au total, au cours de la saison 2013/2014, 823 établissements de maisons de retraite ont été inclus aux Etats-Unis hébergeant 92 269 résidents, parmi lesquels 75 917 étaient âgés de plus de 65 ans et 53 008 étaient hébergés en long séjour. Parmi eux, 12 542 résidents ont reçu le vaccin EFLUELDA TIV-HD et 14 783 le vaccin TIV-DS avec une mise à disposition gratuite du vaccin pour le personnel de l'établissement, tandis que 14 097 ont reçu le vaccin TIV-HD et 11 586 le vaccin TIV-DS sans modification des conditions de vaccination du personnel.

Les caractéristiques démographiques (moyenne d'âge 82 ans), leurs principales comorbidités, l'échelle fonctionnelle à l'inclusion (environ 17 points) et les antécédents de vaccination pneumococcique (92%) étaient comparables entre les groupes. Le taux de vaccination du personnel des établissements était également comparable entre les groupes (58,2% dans les groupes avec mise à disposition de la vaccination gratuite *versus* 58,9% dans les groupes vaccination standard). Pour cette raison, les résultats par groupe ont été compilés quelles que soient les modalités de vaccination du personnel des établissements.

A noter que durant la saison d'étude de 2013/2014, la souche circulante dominante était la souche A/H1N1 pdm09 incluse dans le vaccin. En général, les souches A/H1N1 sont associées à une moindre virulence que la souche A/H3N2. Les résultats de cette étude sur la prévention des hospitalisations se fondent sur les données médicales rétrospectives issues de bases de données patients sans tenir compte toutefois de la confirmation virologique des cas de grippe.

Tableau 10 : Résultats d'efficacité du vaccin EFLUELDA TIV-HD *versus* TIV-DS

Critère	TIV-HD N= 26 639	TIV-DS N=26 369	Risque ratio brut [IC 95%]	p value	Risque ratio ajusté* [IC 95%]	p value
Population FFS (Free For Service)						
Nombre de résidents (%)	19 127 (72%)	19 129 (73%)				
Nombre de patients-jours de suivi	3 435 791	3 404 286				
Hospitalisation pour affections respiratoires (n, taux pour 1 000 patients-jour)	686 (0,185)	778 (0,211)	0,888 (0,785 ; 1,005)	0,061 (NS)	0,873 (0,776 ; 0,982)	0,023
Hospitalisation pour pneumonie	247 (0,067)	309 (0,084)	0,809 (0,970 ; 0,976)	0,027	0,791 (0,267 ; 0,953)	0,013
Hospitalisation toutes causes	3 509 (1,021)	3 788 (1,113)	0,920 (0,859 ; 0,985)	0,017	0,915 (0,863 ; 0,970)	0,0028

¹⁷ Gravenstein et al., Hum Vaccines Immunother, 2018 : [10.1080/21645515.2017.1398872](https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1398872)

¹⁸ Gravenstein et al., Lancet Respir Med, 2017 : [10.1016/S2213-2600\(17\)30235-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30235-7)

¹⁹ Gravenstein et al., The Society for Clinical Trials, 2016 : <https://doi.org/10.1177/1740774515625976>

²⁰ [RECO Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination](#)

Population MDS (Minimum DataSet)						
Nombre de résidents (%)	26 639	26 369				
Hospitalisation toutes causes	5 251 (1,131)	5 513 (1,209)	0,936 (0,874 ; 1,000)	0,057 (NS)	0,933 (0,884 ; 0,985)	0,012
Déclin fonctionnel (déclin de 4 points de l'échelle)	ND	ND	ND	ND	0,96 (0,956 ; 1,038)	0,86 (NS)
Mortalité toutes causes	ND	ND	ND	ND	0,985 (0,931 ; 1,038)	0,57 (NS)

* Ajusté sur le taux d'hospitalisation de l'année précédente, l'âge moyen des résidents, le score moyen des activités de la vie quotidienne, le score moyen des fonctions cognitives, la présence d'insuffisance cardiaque ; ND : Non Disponible dans l'article

EFLUELDA TIV-HD comparativement à TIV-DS induit une diminution significative dans les incidences d'hospitalisation pour affections respiratoires de 12,7% (TIV-HD : 3,4% vs TIV-DS : 3,9% sur 6 mois), pour pneumonies de 20,9% (TIV-HD : 1,3% vs TIV-DS : 1,6% sur 6 mois) et toutes causes de 8,5% (TIV-HD : 20,6% vs TIV-DS : 22,1% sur 6 mois) dans la population FFS, et dans les hospitalisations toutes causes de 6,7% (TIV-HD : 20,6% vs TIV-DS : 22,1% sur 6 mois) dans la population MDS, chez des personnes âgées de 65 ans et plus vivants en maison de retraite. Aucune différence statistiquement significative sur la mortalité toutes causes et sur la proportion de sujets avec un déclin fonctionnel d'au moins 4 points sur l'échelle d'autonomie de Katz n'a été observée.

Une méta-analyse a également évalué la supériorité du vaccin EFLUELDA TIV-HD en termes de prévention des syndromes grippaux et des hospitalisations comparativement à un vaccin grippal TIV-DS chez les adultes de plus de 65 ans²¹.

Sur les 992 publications identifiées et 102 articles complets revus, 9 publications ont satisfait les critères de sélection de la revue systématique. Parmi ces articles, 5 étaient des essais randomisés et 4 des études observationnelles rétrospectives. Quatre études décrivaient l'efficacité vaccinale de TIV-HD par rapport au TIV-DS sur la survenue de syndromes grippaux chez des adultes de plus de 65 ans. Sept études décrivaient l'efficacité vaccinale de TIV-HD par rapport au TIV-DS sur la survenue des hospitalisations chez des adultes de plus de 65 ans. Cinq études décrivaient l'efficacité vaccinale de TIV-HD par rapport au TIV-DS sur la survenue de décès suite à une grippe ou décès toutes causes chez des adultes de plus de 65 ans. Un article n'a pas été inclus dans la mesure ou les résultats étaient repris dans une autre publication.

Tableau 11 : Efficacité/impact relatif groupé du vaccin TIV-HD *versus* TIV-DS vis-à-vis des critères de jugement reliés à la grippe d'après Lee *et al.*

Critères de jugement	Efficacité/impact vaccinal relatif groupé % [IC 95%]	p-value	I ² * (%)
Toutes les études (RCT et études observationnelles)			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	19,5 (8,6 ; 29,0)	<0,001	58,90
Hospitalisation pour grippe	17,8 (8,1 ; 26,5)	<0,001	75,98
Hospitalisation pour pneumonie	24,3 (13,9 ; 33,4)	<0,001	3,30
Hospitalisation pour évènement cardio-respiratoire	18,2 (6,8 ; 28,1)	0,002	0,00
Hospitalisation toutes causes	9,1 (2,4 ; 15,3)	0,009	62,11
Décès suite à une hospitalisation ou un passage aux urgences pour grippe	22,2 (-18,2 ; 48,8)	0,240 (NS)	57,81

²¹ Lee *et al.*, [Expert Rev Vaccines](https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1471989), 2018 : 10.1080/14760584.2018.1471989

Décès toutes causes	2,5 (-5,2 ; 9,5)	0,514 (NS)	13,85
Etudes randomisées uniquement			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	24,1 (10,0 ; 36,1)	0,002	0
Hospitalisation pour pneumonie	27,3 (15,3 ; 37,6)	<0,001	0
Hospitalisation toutes causes	11,9 (2,0 ; 20,7)	0,019	74,5
Décès toutes causes	4,9 (-6,5 ; 15,1)	0,381 (NS)	26,15

* Calculé tel que décrit par Higgins et Thompson²², quand la statistique I² est inférieure à 30%, il est considéré qu'il y a peu d'hétérogénéité statistique entre les études.

Le nombre de sujets à vacciner pour éviter une hospitalisation toutes causes varie, selon que la méta-analyse inclut les études randomisées seulement ou l'ensemble des études. Les résultats de la méta-analyse sont toutefois à interpréter avec précaution compte tenu de l'importante hétérogénéité identifiée pour certains critères de jugement. Selon les auteurs, cette hétérogénéité retrouvée y compris dans l'analyse de sensibilité ne s'intéressant qu'aux essais cliniques, est vraisemblablement due aux modifications de souches circulantes à chaque saison grippale et la variabilité de la sévérité des épidémies annuelles.

En termes de tolérance :

Le profil de tolérance de EFLUELDA repose essentiellement sur les données issues d'un essai clinique réalisé avec EFLUELDA QIV-HD et sur des données issues d'essais cliniques et de l'expérience acquise après la mise sur le marché du vaccin grippal TIV-HD.

Au cours de l'étude **QHD00013**, la tolérance a été évaluée auprès de 1 777 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu EFLUELDA QIV-HD et de 443 ayant reçu un EFLUELDA TIV-HD et 450 ayant reçu un TIV-HD contenant la souche alternative de virus grippal de type B (vaccin expérimental)

Les effets indésirables les plus fréquents survenus suivant l'administration sont :

- Des réactions au site d'injection : douleur au site d'injection (41,3 % dans le groupe QIV-HD vs 36,4% dans le groupe combiné TIV-HD), des érythèmes (6,2 % vs 5,7%, respectivement), des gonflements (4,9 % vs 4,7%, respectivement), des indurations (3,7 % vs 3,5%, respectivement) ou des ecchymoses (1,3% vs 1,1 %). La majorité de ces réactions étaient de grade 1, sont survenues dans les trois jours suivant la vaccination et se sont résolues spontanément dans les 7 jours.
- Systémiques tels que des myalgies (22,7 % vs 18,9 %, respectivement), céphalées (14,4 % vs 13,6 %, respectivement) et malaise de grade >2 (3,6 % vs 2,9 %, respectivement).

Les effets indésirables graves ont été peu fréquents et moins fréquemment rapportés dans le groupe EFLUELDA QIV-HD que dans le groupe EFLUELDA TIV-HD (4,5 % vs 5,4 %, respectivement). Parmi ceux-ci, aucun n'a été considéré comme relié au vaccin EFLUELDA par l'investigateur à l'exception d'une neuropathie inflammatoire à petites fibres survenue 40 jours après la vaccination. Par ailleurs, 3 sujets ont présenté des paralysies faciales considérées comme non relié au vaccin par l'investigateur : 1 dans le groupe QIV-HD survenu 60 jours post-vaccination et 2 dans le groupe TIV-HD survenus 31 et 171 jours après la vaccination. Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté.

Un total de 5 décès a été rapporté durant l'étude : 3 sujets du groupe QIV-HD et 2 sujets du groupe TIV-HD. Aucun n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin. Les causes de décès

²² Higgins & Thompson, Stat Med, 2002 : <https://doi.org/10.1002/sim.1186>

rapportées dans le groupe QIV-HD sont cause naturelle (n=1 survenu 6 jours après la vaccination), une infection respiratoire aiguë (n=1 survenue 168 jours après la vaccination) et un cancer de la prostate (n=1) et dans le groupe TIV-HD un infarctus du myocarde (n=1 survenu 25 jours après la vaccination), une pneumonie (n=1 survenue 87 jours après vaccination).

La tolérance du vaccin TIV haute dose par rapport au TIV dose standard a principalement été étudiée à partir de l'étude **FIM12**, au cours de laquelle, la tolérance du vaccin EFLUELDA TIV-HD a été évaluée auprès de 15 992 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu EFLUELDA TIV-HD et de 15 991 ayant reçu un vaccin TIV-DS.

A noter, le rapport d'étude ne fait état que des événements indésirables graves et d'intérêt. Les effets indésirables graves ont été peu fréquents et moins fréquemment rapportés dans le groupe TIV-HD que dans le groupe TIV-DS (8,3% vs 9,0%, respectivement). Parmi ceux-ci, 3 effets indésirables graves ont été considérés comme reliés au vaccin TIV-HD par l'investigateur : il s'agissait d'un patient ayant présenté une encéphalomyélite aiguë disséminée survenue 117 jours après la vaccination, d'un patient ayant présenté d'une paralysie du nerf crânien VI gauche, survenu un jour après la vaccination et d'un patient présentant un choc hypovolémique survenu un jour après la vaccination. Tous ont eu une évolution favorable ayant conduit à la guérison. Par ailleurs, 6 sujets ont présenté des paralysies faciales de Bell, toutes considérées par l'investigateur comme non reliées à la vaccination : un dans le groupe TIV-HD survenu 54 jours après vaccination et cinq dans le groupe TIV-DS survenus 205, 78, 193, 10 et 169 jours après la vaccination respectivement.

Aucun cas de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté dans le groupe TIV-HD vs un cas dans le groupe TIV-DS survenu 96 jours après la vaccination considéré comme non relié par l'investigateur. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée.

Un total de 167 décès a été rapporté durant l'étude : 83 sujets du groupe TIV-HD et 84 sujets du groupe TIV-DS. Parmi ces décès, 6 sont survenus dans les 30 jours suivant la vaccination, tous dans le groupe TIV-HD. Les causes de ces décès étaient une insuffisance cardiaque congestive, un traumatisme crânien, une hémorragie cérébrale, une pneumonie, un trouble respiratoire par inhalation de fumées et un infarctus du myocarde. Aucun de ces 6 décès n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin.

Sur la base des données soumises, le profil de sécurité du vaccin EFLUELDA TIV-HD, est similaire à celui du vaccin EFLUELDA QIV-HD et TIV-DS. La réactogénicité d'EFLUELDA TIV-HD est légèrement diminuée par rapport à EFLUELDA QIV-HD.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) d'EFLUELDA du 27 juin 2024 n'a identifié aucun risque.

3.3 Synthèse des données issues de la recommandation préférentielle chez les personnes de 65 ans et plus de la HAS du 10 avril 2025

3.3.1 Contexte

Les travaux pour la recommandation préférentielle ont visé à évaluer si les nouvelles données publiées, depuis les dernières recommandations vaccinales de 2020 et 2021, étaient de nature à modifier les précédentes conclusions concernant la place des vaccins EFLUELDA et FLUAD dans la stratégie vaccinale de lutte contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Il s'agissait également de comparer l'efficacité vaccinale des vaccins inactivés hautement dosés aux vaccins adjuvants. Les questions d'évaluation étaient les suivantes :

- Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale du vaccin inactivé à haute dose (EFLUELDA) est-elle supérieure à celle des vaccins inactivés à dose standard (trivalents ou quadrivalents) ?

- Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale du vaccin adjuvanté (FLUAD) est-elle supérieure à celle des vaccins inactivés à dose standard (trivalents ou quadrivalents) ?

L'évaluation de l'efficacité vaccinale a porté sur les critères de jugement hiérarchisés suivants :

1. Réduction du nombre de décès : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée ;
 2. Réduction du nombre d'hospitalisations : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée ;
 3. Réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation ;
 4. Réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire ;
 5. Réduction du nombre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmés ou consultations pour syndrome grippal ;
 6. Réduction du taux de déclin fonctionnel.
- Le cas échéant, la différence d'efficacité constatée sur les différents critères de jugement, et en particulier sur la réduction des formes graves de grippe (caractérisées par la réduction du nombre de décès et d'hospitalisations), justifie-t-elle une position préférentielle de ces vaccins (haute dose et/ou adjuvanté) par rapport aux vaccins à dose standard ?

Pour répondre à ces questions d'évaluation, seules les études publiées depuis 2020 ont été analysées et mises au regard des données déjà analysées par la HAS lors de ces précédentes évaluations.

- Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, existe-t-il une différence d'efficacité entre le vaccin à haute dose (EFLUELDA) et le vaccin adjuvanté (FLUAD), selon les critères hiérarchisés ci-dessus, qui justifierait une position préférentielle de l'un de ces deux vaccins par rapport à l'autre dans la stratégie vaccinale actuelle de lutte contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus ?

Cette question n'ayant pas été traitée dans les évaluations précédentes de la HAS, toutes les études publiées, sans limite de date, ont été analysées.

En parallèle de ces questions d'évaluation, qui ont fait l'objet d'une revue systématique de la littérature, un état des lieux (sans revue systématique) a été mené sur les points suivants :

- L'épidémiologie de la grippe, le fardeau et la couverture vaccinale chez les personnes âgées en France ;
- L'impact sur l'efficacité vaccinale de l'administration itérative de vaccins hautement dosés ou adjuvantés ;
- Les recommandations internationales sur la vaccination antigrippale des personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Les données de tolérance, accompagnées d'un bilan des données de pharmacovigilance concernant les vaccins EFLUELDA et FLUAD (solicitation de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)) ;
- L'acceptabilité de la vaccination antigrippale chez les personnes âgées, et en particulier l'acceptabilité des vaccins à haute dose et adjuvanté par rapport aux vaccins inactivés à dose standard en France.

Dans le présent avis, ne seront détaillés que les résultats relatifs à l'efficacité vaccinale du vaccin EFLUELDA par rapport aux vaccins dose standard et son positionnement par rapport à FLUAD.

3.3.2 Efficacité vaccinale par rapport aux vaccins dose standard (SD)

3.3.2.1 Nouvelles données d'efficacité

L'évaluation de l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins HD versus SD (quadrivalents et trivalents) sur les 6 critères de jugement hiérarchisés a été effectuée en prenant en compte les nouvelles données issues de la recherche bibliographique menée par la HAS, ainsi que les données déposées par le laboratoire. Les publications prise en compte dans la présente évaluation sont donc :

- L'étude française (DRIVEN/QHD30) (Bricout et al.)²³ menée sur la saison 2021-2022 à partir des données du SNDS. Elle évalue l'efficacité vaccinale relative, chez les personnes âgées de 65 ans et plus, sur les taux d'hospitalisations liés à la grippe, les taux d'hospitalisations non spécifiques de la grippe pour pneumonie, grippe et/ou pneumonie, et les taux d'hospitalisations pour cause respiratoire, cause cardiovasculaire et cause cardiorespiratoire. À noter que dans cette étude, les patients hospitalisés pour la grippe ne sont pas des grippes biologiquement confirmées.
- L'étude de cohorte de Doyle et al.²⁴ incluant 1 487 patients âgés de 65 ans et plus dans 8 hôpitaux sur deux saisons grippales (2015-2016 et 2016-2017) aux États-Unis. Dans cette étude l'EVr a été évaluée selon la méthode de « Test-Negative Design », les patients hospitalisés testés positifs pour la grippe représentaient le groupe de cas et, ceux testés négatifs (pour la grippe) le groupe contrôle.
- La revue systématique de l'ECDC²⁵. En avril 2024, l'ECDC a publié une mise à jour d'une revue systématique initialement réalisée en 2020 sur l'efficacité, l'efficience et la sécurité des différents vaccins contre la grippe saisonnière pour la prévention de la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Néanmoins les résultats présentés ci-dessous sont des estimations faites dans la population des personnes âgées de 65 ans et plus. La recherche bibliographique s'étendait du 1er janvier 2020 au 24 juillet 2023.
- L'étude DANFLU1 (QHD27), essai randomisé de faisabilité en ouvert réalisé au Danemark au cours de la saison grippale 2021-2022 et incluant plus de 12 000 participants âgés de 65 ans et plus. Des résultats préliminaires, à visée uniquement exploratoire, décrivent l'efficacité des vaccins quadrivalents HD (Efluenta) versus le vaccin SD (Influvac Tetra) sur les taux d'hospitalisations pour grippe et/ou pneumonie, pour cause respiratoire, cardiorespiratoire, cardiovasculaire, pour COVID-19, toutes causes et décès toutes causes (88)²⁶. L'essai clinique DANFLU1 est complété d'une analyse post hoc publiée en 2024 (Johansen et al. 2024)²⁷ également incluse dans notre présente évaluation. L'analyse post hoc avait pour objectif d'évaluer l'EVr sur les taux d'hospitalisations et de mortalité décrits dans l'essai clinique DANFLU1.
- La méta-analyse réalisée par Lee et al.²⁸ en 2021 et mise à jour en 2023. Cette méta-analyse a pour but de comparer les vaccins trivalents HD aux vaccins trivalent SD en matière d'efficacité

²³ Bricout H, Levant MC, Assi N, Crépey P, Descamps A, Mari K, et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-2022 influenza season. Clin Microbiol Infect 2024;30(12):1592-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2024.08.012>

²⁴ Doyle JD, Beacham L, Martin ET, Talbot HK, Monto A, Gaglani M, et al. Relative and absolute effectiveness of high-dose and standard-dose influenza vaccine against influenza-related hospitalization among older adults-United States, 2015-2017. Clin Infect Dis 2021;72(6):995-1003. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa160>

²⁵ European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2024.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Systematic-review-update-enhanced-seasonal%20flu-vaccines.pdf>

²⁶ Johansen ND, Modin D, Nealon J, Samson S, Salamand C, Loiacono MM, et al. A pragmatic randomized feasibility trial of influenza vaccines. NEJM Evid 2023;2(2):EVIDoa2200206. <http://dx.doi.org/10.1056/EVIDoa2200206>

²⁷ Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: a post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. Clin Microbiol Infect 2024;30(11):1453-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2024.01.017>

²⁸ Lee JK, Lam GK, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: an updated systematic review and meta-analysis. Vaccine 2021;39(Suppl 1):A24-A35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.004>

(90), chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La recherche documentaire s'arrêtait en mars 2020 et incluait uniquement des études de cohortes rétrospectives publiées entre 2015 et 2020. Cette méta-analyse a été mise à jour en août 2023 (91) par l'ajout de six nouvelles études (dont des essais cliniques) publiées jusqu'en avril 2023 et incluait des analyses en sous-groupes par types d'études, catégories d'âge, souches circulantes et saisons avec (ou non) une correspondance entre le vaccin et les souches circulantes.

- L'étude de cohorte rétrospective de Paudel et al.²⁹, évaluant l'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose versus dose standard à partir de données administratives sur quatre saisons grippales (2011-2012, 2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015) aux Etats-Unis.
- La méta-analyse de Skaarup et al.³⁰ : Cette méta-analyse a évalué l'efficacité vaccinale relative des vaccins HD vs SD (quadrivalents et trivalents) sur la réduction des hospitalisations pour cause de grippe et de pneumonie, des hospitalisations toutes causes confondues, ainsi que des décès toutes causes confondues, chez les adultes âgés de 65 ans, sur la base de cinq études cliniques contrôlées randomisées publiées entre 2015 et 2023 (dont l'étude FIM 12 et l'essai pragmatique de Gravenstein) ayant inclus plus de 105 685 sujets âgés de 65 ans et plus.
- L'étude de cohorte rétrospective de Young-Xu et al.³¹, qui compare les risques de décès pour cause cardiorespiratoire et décès associés à la grippe ou pneumonie après l'administration de vaccins HD ou SD. La population de cette étude inclut uniquement les bénéficiaires du système de santé des anciens combattants aux Etats-Unis âgés de 65 ans et plus.
- L'étude de cohorte rétrospective de Yaron et al.³², évaluant l'efficacité relative des vaccins HD versus SD sur le taux d'hospitalisations liées à la grippe (diagnostiques primaire et secondaire) et évaluant le nombre de sujets nécessaires à vacciner (NNV) pour éviter une hospitalisation. Cette étude s'étend sur deux saisons grippales (2022-2023 et 2023-2024) et inclus plus de 700 000 adhérents du Clalit Health System en Israël, âgés de 65 ans et plus.

Efficacité relative sur la réduction du nombre de décès : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) a été évaluée sur quatre publications : la méta-analyse de Skaarup et al., l'essai clinique DANFLU1²⁶, l'analyse post hoc (Johansen et al.)²⁷, et l'étude de cohorte rétrospective de Young et al. 2020³¹.

Dans la méta-analyse de Skaarup et al.³⁰, l'EVr estimée à partir des 5 essais cliniques inclus dans l'étude, sur la réduction du nombre de décès toutes causes est non significative : 2 % [-2 ; 5]. L'EVr a été également estimée chez les 80 ans et plus. Elle était non significative également : -14 % [-48 ; 13].

L'estimation de l'EVr des vaccins quadrivalents HD (QIV-HD) versus le vaccin SD (QIV-SD) sur la réduction du nombre de décès toutes causes, et issue de l'essai clinique DANFLU1, est de 49 % [11 ;

²⁹ Paudel M, Mahmud S, Buikema A, Korner S, van Voorhis D, Brekke L, et al. Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine* 2020;38(29):4548-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.020>

³⁰ Skaarup KG, Lassen MC, Modin D, Johansen ND, Loiacono MM, Harris RC, et al. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: a meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024;89(1):106187. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106187>

³¹ Young-Xu Y, Thornton Snider J, Mahmud SM, Russo EM, van Aalst R, Thommes EW, et al. High-dose influenza vaccination and mortality among predominantly male, white, senior veterans, United States, 2012/13 to 2014/15. *Euro Surveill* 2020;25(19):1900401. <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.Es.2020.25.19.1900401>

³² Yaron S, Yechezkel M, Yamin D, Razi T, Borochoy I, Shmueli E, et al. Incremental benefit of high dose compared to standard dose influenza vaccine in reducing hospitalizations. *NPJ Vaccines* 2025;10:3. <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-025-01065-5>

71], 21 décès (correspondant à 0,3 % de l'effectif total du groupe HD) ont été notifiés dans le groupe QIV-HD contre 41 décès (correspondant à 0,7 % de l'effectif total du groupe SD) dans le groupe QIV-SD.

Dans leur analyse post hoc, Johansen et al. présentent les réductions du taux d'incidence (IRR) sur les décès toutes causes, IRR (IC à 95 %) : 0,32 [0,24 ; 0,41].

L'étude rétrospective de cohorte de Young-Xu et al. présente les résultats d'estimations de l'EVr sur la réduction du nombre de décès associés à la grippe ou la pneumonie et sur la réduction du nombre de décès pour cause cardiorespiratoire, indépendantes et/ou groupées, sur plusieurs saisons grippales (2012-2013, 2013-2014 et 2014-2015) et à 3 périodes différentes au cours d'une même saison grippale (période précoce, épidémique et tardive). Concernant les décès associés à la grippe ou à la pneumonie, toutes saisons confondues, les EVrs varient de -4 % [-98 ; 89] (n = 120 décès, période tardive) à 36 % [10 ; 62] (n = 356 décès, période d'épidémie grippale). Concernant les décès pour cause cardiorespiratoire, toutes saisons confondues, les EVrs varient de 1 % [-12 ; 15] (n = 2 953 décès, période tardive) à 25 % [12 ; 38] (n = 6 886 décès, période d'épidémie grippale) (94).

Efficacité relative sur la réduction du nombre d'hospitalisations : toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre d'hospitalisations (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée) a été évaluée sur neuf publications : les méta-analyses de Lee et al.²⁸ et Skaarup et al.³⁰, la revue systématique de l'ECDC²⁵, les études de Bricout et al.²³, Doyle et al.²⁴, l'essai clinique DANFLU¹²⁶, l'analyse post hoc de Johansen et al.²⁷, Paudel et al.²⁹ et Yaron et al.³².

Dans la méta-analyse de Lee et al.²⁸, les estimations de l'EVr étaient les suivantes :

- 4% [-0,1 ; 9] : hospitalisations/passages aux urgences pour pneumonie
- 8% [5 ; 11] : hospitalisation toutes causes
- 10% [7 ; 14] : hospitalisations/passages aux urgences pour grippe (non confirmées en laboratoire)
- 11% [7 ; 15] : hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire)
- 13% [10 ; 15] : hospitalisations pour cause cardiovasculaire
- 14% [7 ; 21] : hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ou pneumonie
- 15% [8 ; 20] : hospitalisations pour cause respiratoire
- 17% [14 ; 19] : hospitalisations pour cause cardiorespiratoire
- 28% [12 ; 40] : hospitalisations pour pneumonie

Les auteurs rapportent également des estimations de l'EVr sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour cause de grippe par groupe d'âge. L'EVr a été estimée à 9% [1 ; 15] ; 8% [1 ; 15] ; 12% [7 ; 17] ; 16 [10 ; 22], chez respectivement les 65-74 ans, 75-84 ans, 75 ans et plus et 85 ans et plus. Aucune différence significative entre ces estimations n'a été rapportée. La même analyse a été effectuée sur le critère hospitalisations/passages aux urgences pour grippe et présentait des résultats similaires. A noter cependant que l'EVr contre la réduction du nombre d'hospitalisations/passages aux urgences pour grippe chez les 65-74 ans n'était pas significative 5% [-2 ; 10].

Dans la méta-analyse de Skaarup et al.³⁰, les estimations de l'EVr sur la réduction des **hospitalisations pour pneumonie ou grippe** et sur les **hospitalisations toutes causes** étaient respectivement de **23% [12 ; 33]** et **7% [4 ; 10]**. Les EVrs pour ces deux critères de jugement ont été estimées chez les 80 ans et plus. Elles étaient non significatives : 15% [-34 ; 46] pour les hospitalisations pour pneumonie ou grippe et 2% [-11 ; 14] pour les hospitalisations toutes causes. A titre indicatif, les tailles d'effet

absolu ont été calculées pour chacune des études incluses dans la méta-analyse et à partir des données retrouvées dans l'article. Elles varient entre -0,3 % (Diaz Granados et al. 2015) et + 0,5% (Vardeny et al. 2021) pour les hospitalisations pour pneumonie ou grippe. Cela signifie qu'au maximum 0,3% de cas hospitalisés de grippe sont évités après une vaccination par un vaccin HD par rapport au vaccin SD.

La mise à jour de la revue systématique effectuée par l'ECDC²⁵, rapporte une estimation non significative de l'EVr (toutes souches confondues) sur la réduction des **hospitalisations pour grippe biologiquement confirmées de 27% [-1 ;48] chez les personnes âgées de 65 ans et plus** (n=59 dans le groupe SD et n=79 dans le groupe HD) (estimation de Doyle et al.). Les estimations sont également présentées par souche (A ou B), elles sont toutes non significatives. L'ECDC confirme ses précédentes conclusions de 2020, à savoir que, pour les vaccins à haute dose (trivalents ou quadrivalents), le niveau de preuve est jugé faible pour les hospitalisations liées à la grippe (n=1 étude observationnelle).

Tableau 12 : Efficacité vaccinale relative des vaccins HD versus vaccins SD sur la réduction des hospitalisations pour grippe biologiquement confirmées. Revue systématique de l'ECDC (87)

Study	Study design	rVE	95% CI	Season
Influenza-related hospitalisation (lab-confirmed)				
All strains	NRSI	27%	-1 to 48%	2015–2017
Doyle 2020	NRSI	24%	-46 to 61%	2015–2016
Doyle 2020	NRSI	27%	-8 to 50%	2016–2017
A				
Doyle 2020	NRSI	22%	-15 to 46%	2015–2017
B				
Doyle 2020	NRSI	44%	-13 to 73%	2015–2017

L'étude de Bricout *et al.*²³ présente les estimations de l'EVr sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe (cas non biologiquement confirmés), pour grippe ou pneumonie, pour pneumonie, pour cause respiratoire, pour cause cardiovasculaire et pour cause cardiorespiratoire. Au total, 405 385 sujets ont reçu le vaccin HD et ont été appariés à 1 621 540 sujets ayant reçu le vaccin SD (ratio 1 :4). L'EVr a été évaluée à **23% [8 ;36] sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe** (taux d'hospitalisations de 69,5 / 100 000 personnes-années pour HD versus 90,5 / 100 000 personnes-année pour SD). Les **EVrs étaient non significatives** pour tous les autres paramètres investigués.

L'estimation de l'EVr sur la réduction des **hospitalisations pour grippe biologiquement confirmées** de l'étude de Doyle *et al.* (86) a été incluse dans la revue systématique de l'ECDC présentée ci-dessus (**27% [-1 ;48]**, n=59 dans le groupe SD et n=79 dans le groupe HD). Dans leur étude, les auteurs détaillent les estimations de l'EVr par type de virus grippal (tous virus A/B, AH1N1 pdm09, AH3N2, et B/Yamagata) par saison (2015-2016 et 2016-2017) et groupes d'âge (65-74 ans et plus de 75 ans). **Toutes les estimations sont non significatives** (cf. Tableau 13 ci-dessous).

Tableau 13 : Efficacité vaccinale absolue et relative sur la réduction des hospitalisations pour grippe biologiquement confirmées chez les adultes de 65 ans et plus, étude HAIVEN, 2015-2026 et 2016-2017 d'après Doyle *et al.* 2021 (86)

	N	Influenza-Positive Cases/Total (%)			Adjusted VE (95% CI) ^a			Relative VE ^b
		Unvaccinated	SD-IIV	HD-IIV	Any Vaccine	SD-IIV	HD-IIV	(95% CI)
Influenza type/Subtype								
All influenza A/B	1487	92/380 (24)	87/485 (18)	98/622 (16)	21 (−15, 46)	6 (−42, 38)	32 (−3, 54)	27 (−1, 48)
Influenza A(H1N1)pdm09	1266	23/311 (7)	18/416 (4)	15/539 (3)	30 (−54, 68)	23 (−84, 68)	36 (−54, 74)	17 (−76, 61)
Influenza A(H3N2)	1360	46/334 (14)	45/443 (10)	59/583 (10)	8 (−54, 45)	−6 (−86, 40)	18 (−42, 53)	23 (−19, 50)
Influenza B/Yamagata	1264	20/308 (6)	17/415 (4)	17/541 (3)	50 (−1, 75)	31 (−50, 68)	62 (16, 83)	44 (−13, 73)
Season								
2015–2016	500	28/132 (21)	28/197 (14)	19/171 (11)	35 (−31, 68)	26 (−58, 66)	44 (−23, 75)	24 (−46, 61)
2016–2017	987	64/248 (26)	59/288 (20)	79/451 (18)	19 (−27, 48)	3 (−58, 41)	29 (−15, 56)	27 (−8, 50)
Age group								
65–74 y	792	56/241 (23)	42/259 (16)	43/292 (15)	14 (−41, 48)	0 (−73, 43)	25 (−30, 57)	25 (−22, 54)
≥75 y	695	36/139 (26)	45/226 (20)	55/330 (17)	32 (−21, 62)	18 (−54, 56)	40 (−10, 67)	27 (−15, 54)

Abbreviations: CI, confidence interval; HAIVEN, Hospitalized Adult Influenza Vaccine Effectiveness Network; HD-IIV, high-dose inactivated influenza vaccine; SD-IIV, standard-dose inactivated influenza vaccine; VE, vaccine effectiveness.

^aAdjusted for site, season, age, prior season influenza vaccination, Charlson comorbidity index. Models stratified by season do not adjust for season. Models stratified by age group do not adjust for age.

^bRelative VE of HD-IIV compared to SD-IIV was calculated by comparing odds of influenza among patients who received HD-IIV versus those who received SD-IIV in a model using the whole study sample (including unvaccinated participants).

Dans l'essai clinique DANFLU1²⁶, 5 critères d'hospitalisations ont été évalués : hospitalisations pour grippe (non confirmées) ou pneumonie, hospitalisations pour cause respiratoire, hospitalisations pour cause cardiorespiratoire, hospitalisations pour cause cardiovasculaire et hospitalisations toutes causes. Les estimations de l'EVr étaient les suivantes :

- **64% [24 ;85] hospitalisations pour grippe/pneumonie**, 10 hospitalisations (0.2%) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 28 hospitalisations (0,4%) dans le groupe QIV-SD
- **40% [-2 ; 65] hospitalisations pour cause respiratoire**, 24 hospitalisations (0.4%) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 40 hospitalisations (0,6%) dans le groupe QIV-SD
- **12% [-15 ; 33] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire**, 103 hospitalisations (1.6%) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 117 hospitalisations (1.9%) dans le groupe QIV-SD
- **7% [-5 ;18] hospitalisations pour toutes causes**, 513 hospitalisations (8.2%) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 550 hospitalisations (8.8%) dans le groupe QIV-SD
- **-1% [-39 ; 27] hospitalisations pour cause cardiovasculaire**, 82 hospitalisations (1.3%) ont été notifiées dans le groupe QIV-HD contre 81 hospitalisations (1.3%) dans le groupe QIV-SD

A titre indicatif, la taille d'effet absolu a été calculée à partir des données retrouvées dans l'article. Elle est de -0,3 % pour les hospitalisations pour grippe/pneumonie. Cela signifie qu'au maximum 0,3% de cas hospitalisés de grippe/pneumonie sont évités après une vaccination par un vaccin HD par rapport au vaccin SD.

Dans leur analyse *post hoc*, Johansen *et al.*²⁷ présentent les réductions du taux d'incidence (IRR) (QIV-HD versus QIV-SD) sur les 5 critères énoncés ci-dessus. Les résultats étaient non significatifs pour les hospitalisations pour cause respiratoire (IRR (IC 95%) : 0,63 [0,37 ; 1,09]), hospitalisations pour cause cardiorespiratoire (IRR (IC 95%) : 0,79 [0,59 ; 1,06]), hospitalisations pour cause cardiovasculaire (IRR (IC 95%) : 0,88 [0,63 ; 1,22]). Concernant les hospitalisations pour grippe ou pneumonie et hospitalisations toutes causes, les réductions du taux d'incidence étaient respectivement de IRR (IC 95%) : 0,30 [0,14 ; 0,64] et IRR (IC 95%) : 0,87 [0,76 ; 0,99]. Une analyse en sous-groupes (age, sexe, maladies chroniques) a été réalisée sur la réduction des hospitalisations toutes causes. Sur les 8 critères investigués, un seul présente une réduction du taux d'incidence significative pour le groupe

des patients non atteints de maladie chronique d'origine cardiovasculaire et vaccinés par QIV-HD (IRR (IC 95%) : 0,79 [0,67 ; 0,92]).

Dans l'étude de Paudel *et al.*²⁹, le critère de jugement principal était les hospitalisations pour grippe (sans confirmation biologique) ou les cas de grippe vus en ambulatoire dont le diagnostic était confirmé par un test rapide ou culture. Les critères de jugement exploratoires étaient les hospitalisations pour pneumonie ou grippe et les hospitalisations pour cause cardiopulmonaire. Les résultats des estimations de la EVr sont présentés pour les quatre saisons grippales et par période (saison grippale complète ou période épidémique). Dépendant de la saison et période grippale considérée, l'EVR **pour les hospitalisations dues à la grippe (sans confirmation biologique) ou les cas de grippe vus en ambulatoire** dont le diagnostic était confirmé par un test rapide ou culture, varie de **-9% [-24 ; 4] à 17% [14 ; 20]**. L'EVR pour les **hospitalisations pour pneumonie ou grippe** varie de **-2% [-5 ; 1] à 10% [7 ; 14]** ; celle pour les **hospitalisations pour cause cardiopulmonaire** varie de **-2% [-3 ; 0] à 3% [1 ; 5]**.

L'étude de Yaron *et al.*³² avait pour objectif d'estimer l'efficacité vaccinale relative et le nombre de sujets nécessaire à vacciner (NNV) pour éviter une hospitalisation (due à la grippe) parmi les personnes vaccinées avec le vaccin HD et celles vaccinées avec le vaccin SD. Le nombre d'hospitalisations dues à la grippe parmi les 409 875 personnes vaccinées avec SD pendant la saison grippale 2022-2023 était de 669, avec un taux d'événement de 0,16 % (IC 95 % : 0,15-0,18), et de 706 cas parmi les 385 062 personnes vaccinées avec un vaccin SD au cours de la saison grippale 2023-2024, avec un taux d'événement de 0,18 % (IC à 95 % : 0,17-0,20). Concernant le vaccin HD, 8 728 personnes ont reçu le vaccin et 18 (0,2%) ont présenté l'événement durant la saison 2022-2023 ; pour la saison 2023-2024, 8 063 ont reçu le vaccin et 27 (0,3%) ont présenté l'événement. L'EVR des vaccins HD versus vaccins SD sur la réduction des **hospitalisations pour grippe** (diagnostic primaire et secondaire, non systématiquement confirmés) était non significative estimée à **27% [-12 ; 61] pour la saison grippale 2022-2023**, à **7% [-36 ; 42] pour la saison grippale 2023-2024**. En combinant les deux saisons grippales, l'estimation de l'EVR était également non significative : à **17% [-14 ; 41]**. Les nombres de sujets nécessaires à vacciner avec le vaccin HD comparé au vaccin SD pour éviter une hospitalisation due à la grippe, en prenant en compte les estimations de l'EVR, étaient de 2 262 (IC 95% : 1102 ; ∞) pour la saison grippale 2022-2023 et de 7 662 (IC 95% : 1293 ; ∞) pour la saison grippale 2023-2024.

Efficacité relative sur la réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de passage aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation a été évaluée sur une publication uniquement : la méta-analyse actualisée de Lee *et al.*, 2023²⁸. Dans cette étude, les hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère et comprenait : les **hospitalisations/passages aux urgences pour pneumonie ou grippe** sans que celles-ci ne soient systématiquement confirmées biologiquement. L'EVR a été estimée à **10% [7 ; 14]**.

Efficacité relative sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmée en laboratoire

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire a été évaluée sur trois publications : Lee *et al.*, la revue systématique de l'ECDC et Paudel *et al.*

Dans la méta-analyse de Lee *et al.*²⁸, l'efficacité relative a été évaluée sur les **cas de grippe probables et confirmés en laboratoire**. Fondée sur 11 études, la EVr était de **14% [4 ; 23]** toutes saisons grippales confondues (n=12). Lorsque l'EVR était estimée en ne prenant en compte que les essais

contrôlés randomisés (n=3), son estimation était de 24% [10 ;36]. Lorsqu'uniquement les études observationnelles étaient prises en compte, l'estimation de l'EVr était de 11% [-0,1 ;21]. Pour les saisons grippales où la souche A/H3N2 prédominait, l'EVr a été estimée à 16% [2 ;28] et pour les saisons grippales où A/H1N1 prédominait à 8% [-4 ;18]. En groupant toutes les saisons grippales où le vaccin concordait avec les souches circulantes (n=4), l'EVr était de 20% [-11 ;43]. L'estimation de l'EVr était de 14% [0 ;25] en groupant toutes les saisons grippales où le vaccin ne concordait pas avec les souches circulantes (n=8). Dans les analyses en sous-groupes (sur l'ensemble des saisons), par classe d'âge (65-74 ans, 75-84 ans et 75 ans et plus), l'EVr variait de 21% [12 ;29] à 25% [12 ;36].

La mise à jour de la revue systématique de l'ECDC²⁵ a identifié une étude observationnelle de 2020 (Balasubramani et al.) rapportant les estimations de l'EVr pour les grippe de type A sur quatre saisons grippales. Parmi les 3 891 sujets inclus, 78 % étaient vaccinés (n=2 993) : 1 573 (53%) avec le vaccin HD et 1 420 avec le vaccin SD. Aucune des EVrs n'étaient significatives et variaient de **-9 % [-158 ; 54] à 19 % [-27 ; 48]** selon le critère de jugement (Tableau 14). L'essai clinique de DiazGranados et al. (niveau de preuve modéré en raison du risque de biais) a été précédemment inclus dans la revue systématique de 2020. L'estimation de l'EVr dans cet essai clinique était de **24% [10 ; 36]**. La revue systématique de l'ECDC présente les résultats en matière d'effets absolus (Tableau 15). **La différence absolue du risque de survenue des cas de grippe entre les vaccins HD et les vaccins SD est estimée à 0,5%.** Dans sa mise à jour, l'ECDC confirme ses précédentes conclusions de 2020, à savoir que, pour les vaccins à haute dose (trivalents ou quadrivalents), le niveau de preuve est jugé modéré quand à la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire.

Tableau 14 : Efficacité vaccinale relative des vaccins HD versus vaccins SD sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire. Revue systématique de l'ECDC (87)

Study	Study design	rVE	95% CI	Season
Laboratory-confirmed influenza				
All strains				
Diaz-Granados 2014	RCT	24.2%	9.7 to 36.5%	2011–2013
A				
Balasubramani 2020	NRSI	10%	-15 to 30%	2015–2019
Balasubramani 2020	NRSI	-9%	-158 to 54%	2015–2016
Balasubramani 2020	NRSI	2%	-69 to 43%	2016–2017
Balasubramani 2020	NRSI	6%	-55 to 43%	2017–2018
Balasubramani 2020	NRSI	19%	-27 to 48%	2018–2019

Tableau 15 : Effet relatif (rVE) et absolu sur la survenue des cas de grippe confirmée en laboratoire. Revue systématique de l'ECDC (87)

Outcome Number of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	Assessment
		With standard influenza vaccine	High- dose influenza vaccine	Difference		
Laboratory-confirmed influenza (lab confirmed) assessed with PCR Number of participants: 31 989 (one RCT)	rVE 24 (11 to 36)	1.9%	1.4% (1.2 to 1.7)	0.5% fewer (0.7 fewer to 0.2 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	High-dose influenza vaccines probably slightly reduce laboratory-confirmed influenza infection in adults.

Dans l'étude de Paudel *et al.*²⁹, au cours des saisons 2011-2012 à 2014-2015, entre 1,6 et 4 millions de personnes ont satisfait aux critères d'inclusion et ont été vaccinées soit avec un vaccin HD, soit un vaccin SD (appariement 1 :1). Les cas de grippe biologiquement confirmés (sans hospitalisation) sont regroupés avec les cas hospitalisés pour grippe (sans confirmation biologique) et l'EVr associée variait de **-9% [-24 ;4] à 17% [14 ;20]**, dépendant de la saison et de la période grippale considérée.

Efficacité relative sur la réduction du nombre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmée ou consultations pour syndrome grippal

L'efficacité vaccinale relative, des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents), sur la réduction du nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal a été évaluée sur une publication uniquement : Lee *et al.*²⁸. Comme énoncé précédemment, dans la méta-analyse de Lee *et al.*, les cas de grippe probables ont été inclus aux cas de grippe confirmés en laboratoire. Les résultats sont présentés au paragraphe précédent.

Efficacité relative sur la réduction du taux de déclin fonctionnel

Aucune étude rapportant ce critère de jugement n'a été identifiée. Dans sa précédente recommandation, la HAS avait présenté les résultats de l'étude de Gravenstein *et al.*¹⁸ dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une vaccination contre la grippe du vaccin trivalent haute dose (FLUZONE TIV-HD) sur le taux de déclin fonctionnel, comparativement au vaccin grippal trivalent dose standard (FLUZONE TIV-SD) chez des résidents de long séjour de maisons de retraite aux Etats-Unis. Les conclusions étaient les suivantes : aucune différence statistiquement significative sur la proportion de sujets avec un déclin fonctionnel d'au moins 4 points sur l'échelle d'autonomie de Katz n'a été observée.

3.3.2.2 Synthèse des estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins à haute dose versus dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur les trois premiers critères de jugements hiérarchisés

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des estimations de l'efficacité relative des vaccins à haute dose versus dose standard (trivalents ou quadrivalents) issues de la recherche bibliographique de la HAS et des données déposées par le laboratoire, pour les 3 premiers critères de jugement hiérarchisés :

- réduction du nombre de décès (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmée),

- réduction du nombre d'hospitalisations (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippe biologiquement confirmées), réduction du nombre de passages aux urgences pour syndrome grippal ou grippe sans hospitalisation.

Tableau 16 : Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins à haute dose versus dose standard (trivalents ou quadrivalents) sur la réduction du nombre de décès, d'hospitalisations et de passages aux urgences.

Publication	Efficacité vaccinale relative - Réduction du nombre de décès [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative - Réduction du nombre d'hospitalisations [IC à 95 %]	Efficacité vaccinale relative - Réduction du nombre de passages aux urgences [IC à 95 %]
Bricout et al., 2024²³	Pas d'estimation	23% [8 ;36] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) Non significative 0,1% [-6 ;6] hospitalisations pour grippe/pneumonie -2% [-8 ;3] hospitalisations pour cause respiratoire -2% [-5 ;1] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire -3% [-6 ; -0,2] hospitalisations pour cause cardiovasculaire -3% [-9 ;3] hospitalisations pour pneumonie	Pas d'estimation
Doyle et al., 2021²⁴	Pas d'estimation	Non significative 27% [-1 ;48] hospitalisations pour grippe confirmée en laboratoire	Pas d'estimation
ECDC, 2024²⁵ revue systématique	Pas d'estimation	Non significative 27% [-1 ;48] (estimation de Doyle et al.2021)	Pas d'estimation
Johansen et al., 2023²⁶ (DANFLU1)	49% [11 ;71] (décès toutes causes)	64% [24 ;85] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) /pneumonie Non significative 40% [-2 ;65] hospitalisations pour cause respiratoire 12% [-15 ;33] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire 7% [-5 ;18] hospitalisations pour toutes causes -1% [-39 ;27] hospitalisations pour cause cardiovasculaire	Pas d'estimation
Lee et al., 2021²⁸	Pas d'estimation	8% [5 ;11] hospitalisations toutes causes 10% [7 ;14] hospitalisations/passages aux urgences pour grippe (non confirmées en laboratoire) 11% [7 ;15] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) 13% [10 ;15] hospitalisations pour cause cardiovasculaire	10% [7 ;14] (critère combinant hospitalisation et passage aux urgences pour pneumonie ou grippe (non confirmée en laboratoire))

		14% [7 ;21] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ou pneumonie 15% [8 ;20] hospitalisations pour cause respiratoire 17% [14 ;19] hospitalisations pour cause cardiorespiratoire 28% [12 ;40] hospitalisations pour pneumonie Non significative 4% [-0,1 ;9] hospitalisations/passages aux urgences pour pneumonie	
Paudel et al., 2020²⁹	Pas d'estimation	-9% [-24 ;4] à 17% [14 ;20] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) ou consultation en ambulatoire (dépendant de la saison et de la période grippale considérée)	Pas d'estimation
Skaarup et al., 2024³⁰	Non significative 2% [-2 ;5] (décès toutes causes)	23% [12 ;33] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) /pneumonie 7% [4 ;10] hospitalisations toutes causes	Pas d'estimation
Young-Xu et al., 2020³¹	-4% [-98 ;89] à 36% [10 ;62] décès associés à la grippe/pneumonie (dépendant de la période grippale considérée) 1% [-12 ;15] à 25% [12 ;38] décès associés à une maladie cardiorespiratoire (dépendant de la période grippale considérée)	Pas d'estimation	Pas d'estimation
Yaron et al., 2025³²	Pas d'estimation	Non significative 17% [-14 ;41] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) 27% [-12 ;61] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) (saison grippale 2022-2023) 7% [-36 ;42] hospitalisations pour grippe (non confirmée en laboratoire) (saison grippale 2023-2024)	Pas d'estimation

3.3.3 Comparaison efficacité vaccinale entre EFLUELDA et FLUAD

Contexte

L'évaluation de l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins HD versus le vaccin ADJ sur les 6 critères de jugements hiérarchisés a été effectuée en prenant en compte les nouvelles données issues de la recherche bibliographique menée par la HAS ainsi que les données déposées par les laboratoires. **Cinq références ont été analysées dans le cadre de cette recommandation (toutes issues de l'analyse de cohortes rétrospectives) : une méta-analyse** (Domnich et al.,2022), trois études de cohortes rétrospectives, et une étude cas contrôle.

- Domnich et de Waure, al., 2022³³: **revue systématique de la littérature avec méta-analyse** comparant l'efficacité du vaccin ADJ MF59 aux vaccins inactivés HD. Dix études de cohorte rétrospectives réalisées aux États-Unis entre les saisons 2016-2017 et 2019-2020 et publiées entre 2019 et 2022 ont été identifiées et aucun essai contrôlé randomisé. Aucune de ces études n'avait comme critère de jugement un critère de grippe confirmée en laboratoire. Les comparaisons entre les deux vaccins portaient sur les estimations de l'efficacité relative sur les **consultations médicales ou les hospitalisations** et étaient limitées à des critères d'évaluation cliniques **non confirmés en laboratoire, chez des sujets de 65 ans et plus**.
- Boikos et al., 2022³⁴: étude de cohorte comparant l'efficacité vaccinale du vaccin trivalent grippe ADJ comparé au vaccin trivalent HD au cours de trois saisons consécutives aux États-Unis (2017-2018, 2018-2019, 2019-2020), en **prévention des recours aux soins pour grippe, définie par codage des recours (cas de grippe non confirmée en laboratoire)**.
- Imran et al., 2024³⁵ : étude de cohorte réalisée aux États-Unis, comparant l'efficacité du vaccin grippe ADJ et le vaccin grippe HD dans la prévention des **hospitalisations pour raisons cardio-respiratoires** chez les sujets de 65 ans et plus.
- Imran et al., 2024³⁶: **étude de cohorte rétrospective réalisée aux États-Unis** comparant l'efficacité du vaccin ADJ à celle du vaccin HD en **prévention du recours aux soins quels qu'ils soient pour grippe, des sujets de 65 ans et plus**
- McGovern et al., 2024³⁷ : il s'agit d'une étude « cas-témoins » à test négatif (« *test negative design* ») réalisée aux États-Unis dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité relative du vaccin grippe ADJ au vaccin grippe HD dans la prévention des **consultations aux services des urgences et/ou des hospitalisations, et des hospitalisations directes, en lien avec des gripes confirmées en laboratoire**.

Résumé des résultats

Les résultats de la méta-analyse et des études observationnelles comparant l'efficacité des vaccins HD et ADJ sont résumés dans le tableau ci-contre.

³³ Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2022;122:855-63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2022.07.048>

³⁴ Boikos C, McGovern I, Ortiz JR, Puig-Barberà J, Versage E, Haag M. Relative vaccine effectiveness of adjuvanted trivalent influenza vaccine over three consecutive influenza seasons in the United States. *Vaccines* 2022;10(9):1456. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines10091456>

³⁵ Imran M, Mills CW, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, et al. Relative effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose influenza vaccine in older adults with influenza risk factors during the 2019-2020 US influenza season. *Open Forum Infect Dis* 2024;11(8):ofae459. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae459>

³⁶ Imran M, Mills CW, McDermott KW, Dean A, Bogdanov A, McGovern I, et al. Relative effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose influenza vaccine in older adults with influenza risk factors during the 2019-2020 US influenza season. *Open Forum Infect Dis* 2024;11(8):ofae459. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae459>

³⁷ McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, et al. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis* 2024;146:107160. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107160>

Tableau : Etudes comparant l'efficacité du vaccin HD et du vaccin adjuvanté) chez les sujets de 65 ans et plus.

Pu- blica- tion	Critères Période d'études	Résultats	Conclusion
Domnich et de Waure, 2022³³ – États-Unis			
<i>Type d'étude : Méta-analyse</i> <i>Lien d'intérêts des auteurs : OUI (Seqirus)</i> <i>Confirmation microbiologique : NON</i>			
	Recours aux soins : Consultations et Hospitalisations 10 études de cohorte 2017-2018 2018-2019 2019-2020	ADJ plus efficace que HD ($p < 0,05$) sur la prévention de : – Recours aux soins, quels qu'il soient, (9,7% : IC à 95% : 5-14 ; $I^2 = 75,6\%$), – Hospitalisations et passages aux services des urgences pour pneumonie (2,2% : IC à 95% : 0,3-4,1 ; $I^2 = 48,0\%$), – Manifestations respiratoires aiguës (1,2% : IC à 95% : 0,2-2,2 ; $I^2 = 48,0\%$), – Accident vasculaire cérébral (2,4% : IC à 95% : 0,4-4,4 ; $I^2 = 46,1\%$). ADJ efficacité moindre que HD ($p < 0,05$) sur : – Hospitalisations pour causes respiratoires toutes confondues (-13,9% : IC à 95% : -25,4 à -3,4 ; $I^2 = 0\%$) – Hospitalisations pour insuffisance coronarienne aigue (-1,2% : IC à 95% : -2,2 à -0,2 ; $I^2 = 0\%$)	Résultats discordants, dépendants du laboratoire ayant conduit l'étude
Boikos et al., 2022³⁴ – États-Unis			
<i>Type d'étude : Cohorte rétrospective</i> <i>Lien d'intérêts des auteurs : OUI (Seqirus)</i> <i>Confirmation biologique : NON</i>			
	Recours aux soins 2017-2018 2018-2019 2019-2020	Efficacité relative ADJ comparé au HD en prévention des recours aux soins pour grippe au cours de chacune des trois saisons : – 13,9% (IC à 95% : 8,8-18,8) à 16% (IC à 95% : 12,4-19,4). – Et au pic épidémique : 5,7% (IC à 95% : 1,6-9,7) à 14,7% (IC à 95% : 11,3-17,9) selon les saisons.	En faveur d'une supériorité de ADJ, mais faible au pic épidémique
Imran et al., 2024³⁵ – États-Unis			
<i>Type d'étude : Cohorte rétrospective</i> <i>Lien d'intérêts des auteurs : OUI (Seqirus)</i> <i>Confirmation biologique : NON</i>			
	Hospitalisations pour cause cardio-respiratoire aiguë 2019-2020	Efficacité relative ADJ versus HD en prévention de : – Hospitalisations en lien avec une pathologie cardio-vasculaire aigue 3,9% (IC à 95% : 2,7-5,0) – Hospitalisations pour grippe. 9,7% (IC à 95% : 1,9-17,0).	En faveur d'une supériorité de ADJ
Imran et al., 2024 – États-Unis			
<i>Type d'étude : Cohorte rétrospective</i> <i>Lien d'intérêts des auteurs : OUI (Seqirus)</i> <i>Confirmation biologique : NON</i>			
	Consultations aux services des urgences/hospitalisation,	Efficacité relative de ADJ en prévention de recours au soin : – 10,4% (IC à 95% : 7,4-13,3) chez les sujets ayant 3 facteurs de risques ou plus et de – 18,4% (IC à 95% : 13,7 à 22,9) chez les sujets ayant 1 ou 2 facteurs de risques.	Supériorité de ADJ si existence de facteurs de risques

Hospitalisations pour grippe ou pneumonie		
2019-2020		
McGovern et al., 2024³⁷ – États-Unis <i>Type d'étude : Cohorte rétrospective</i> <i>Lien d'intérêts des auteurs : OUI (Seqirus)</i> <i>Confirmation biologique : OUI</i>		
CS au SAU/hospitalisation	Efficacité relative de ADJ versus HD, au cours des 3 saisons poolées pour la prévention de :	Pas de différence
Hospitalisations directes	– Passages aux urgences et hospitalisations des cas microbiologiquement confirmés -2,5% (IC à 95% : -19,6 à 12,2) – Prévention des hospitalisations -1,6% (IC à 95% : -22,5 à 15,7).	
2017-2018		
2018-2019		
2019-2020		

3.4 Modification du parcours de soins

Sans objet.

3.5 Programme d'études

Une étude de phase 3 pour étendre l'âge d'indication au 50-64 ans et trois études de phase 3 chez l'enfant et l'adolescent dans le cadre du PIP associé à TIV-HD sont prévues :

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
QHD00042	Phase 3 – évaluer la tolérance et la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les adultes âgés de 50 à 64 ans de TIV-HD versus TIV-SD	Rapport d'étude final : 12/2025
QHD00014	Phase 3 - objectif d'évaluer la supériorité de l'efficacité et de la réponse immunologique de TIV-HD versus Fluarix chez des enfants âgés de 6 mois à 35 mois	Rapport d'étude final : 12/2027
QHD00022	Phase 3 – évaluer la tolérance et la non-infériorité de la réponse immunologique chez des enfants immunodéprimés âgés de 6 mois à 17 ans	Rapport d'étude final : 12/2028
QHD00026	Phase 3 – évaluer la tolérance et la non-infériorité de la réponse immunologique chez des enfants âgés de 6 mois à 35 mois versus enfants âgés de 3 ans à 9 ans	Rapport d'étude final : 12/2028

4. Discussion

Le vaccin EFLUELDA, nouvellement autorisé dans sa forme trivalente en tant que **vaccin antigrippal, inactivé, à virion fragmenté, suspension injectable en seringue préremplie**, est indiqué dans la prévention de la grippe, en particulier chez les sujets présentant un risque de risque élevé de complications associées. EFLUELDA est indiqué chez l'adulte à partir de 60 ans.

Passage de la forme quadrivalente à la forme trivalente

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024³⁸, 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 2020³⁹. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers des formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

A la suite à l'actualisation des recommandations HAS relatives au vaccin EFLUELDA trivalent **conformément à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2024/2025** publiées en décembre 2024, la Commission de la transparence prend acte que les vaccins trivalents soient intégrés dans **la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026.**

Recommandation préférentielle chez les personnes de 65 ans et plus

L'efficacité vaccinale relative des vaccins haute dose comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) a été évaluée sur neuf publications incluant également les données déposées par le laboratoire. Les estimations de cette efficacité vaccinale relative, chez les personnes de 65 ans et plus et sur les six critères de jugement hiérarchisés, présentent des résultats très hétérogènes au regard de leur significativité statistique et de leur amplitude.

Concernant le premier critère de jugement à savoir la réduction du nombre de décès :

- Il n'a pas été retrouvé d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès uniquement liés à la grippe (confirmée en laboratoire ou pas).
- L'efficacité vaccinale relative sur les décès toutes causes a été rapportée dans deux publications, sur les deux estimations une seule était significative et était de 49% [11 ;71] (essai clinique DANFLU1), une différence non significative était rapportée dans la méta-analyse de Skaarup *et al.* (2% [-2 ; 5] incluant l'essai clinique DANFLU1).
- L'EVr sur la réduction des décès liés à la grippe ou aux pneumonies variait de -4% [-98 ;89] à 36% [10 ;62] et, sur la réduction des décès associés à une maladie cardiorespiratoire, de 1% [-12 ;15] à 25% [12 ;38]. Ces estimations sont issues d'une seule étude : Young-Xu *et al.*

Concernant le deuxième critère de jugement à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations, huit études ont estimé l'EVr. Parmi ces huit études, six ont évalué l'EVr sur le nombre d'hospitalisations associées à la grippe :

- Trois études (Doyle *et al.*, revue systématique de l'ECDC et Yaron *et al.*) rapportent des résultats non significatifs. À noter que dans l'étude de Yaron *et al.*, les nombres de sujets nécessaires à vacciner avec le vaccin HD comparé au vaccin SD pour éviter une hospitalisation due à la grippe étaient de 2 262 (IC 95% : 1102 ; ∞) pour la saison grippale 2022-2023 et de 7 662 (IC 95% : 1293 ; ∞) pour la saison grippale 2023-2024.
- Deux études (Bricout *et al.* et Lee *et al.*) rapportent une efficacité supérieure du vaccin HD comprise entre 23% [8 ;36] et 11% [7 ;15].
- Une dernière étude (Paudel *et al.*) rapporte des résultats hétérogènes en fonction de la saison et période grippale considérée, l'EVr variant de -9% [-24 ;4] à 17% [14 ;20].

³⁸ [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](#)

³⁹ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

Concernant le troisième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences, une seule étude (Lee *et al.*) a évalué l'efficacité vaccinale relative et l'a estimée à 10% [7 ;14]. À noter que le critère de jugement dans la méta-analyse combinait à la fois les hospitalisations et les passages aux urgences pour grippe.

Concernant les autres motifs d'hospitalisation, l'estimation de l'efficacité vaccinale relative variait de 64% [24 ;85] (essai clinique DANFLU1) à 2% [0,6 ;4] (Paudel *et al.*), lorsque l'effet avait été démontré (statistiquement significatif).

Concernant le quatrième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, trois études rapportent des résultats d'estimation de l'efficacité vaccinale relative :

- La méta-analyse de Lee *et al.* estime cette EVr à 14% [4 ;23],
- La revue systématique de l'ECDC rapporte un ensemble de résultats toutes souches confondues et par type de virus sur quatre saisons grippales. Toutes les estimations sont non significatives. À noter que la différence absolue du risque de survenue des cas de grippe entre les vaccins HD et les vaccins SD est estimée à 0,5%.
- La dernière étude, de Paudel *et al.*, présente des résultats hétérogènes avec une EVr variant de -9% [-24 ;4] à 17% [14 ;20], dépendant de la saison et de la période grippale considérée.

Concernant le cinquième critère de jugement à savoir le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal, seule la méta-analyse de Lee *et al.* rapporte une estimation de l'EVr (14% [4 ;23]). Il faut cependant noter que, dans cette étude, les cas de grippe probables ont été groupés aux cas de grippe confirmés en laboratoire.

Concernant le sixième critère de jugement à savoir le taux de déclin fonctionnel, aucune étude rapportant une estimation de l'EVr n'a été identifiée. Dans sa précédente recommandation, la HAS avait identifié une étude dont l'objectif était d'estimer l'efficacité d'une vaccination contre la grippe du vaccin trivalent haute dose sur le taux de déclin fonctionnel, comparativement au vaccin grippal trivalent dose standard. Le résultat était non significatif.

Concernant les études présentées ci-dessus, il faut noter que seule la revue systématique de l'ECDC et l'étude de Yaron *et al.* ne présentent pas de liens d'intérêts. Les autres publications ont soit été financées par le laboratoire lui-même, soit les auteurs sont employés par le laboratoire, actionnaires ou faisant partis du conseil consultatif (« *advisory board* ») du laboratoire.

Concernant la spécificité des critères de jugement (décès, hospitalisation et infection), il faut préciser que la confirmation en laboratoire du diagnostic de grippe n'a été réalisée que dans les études de Doyle *et al.* et la revue systématique de l'ECDC.

De plus, différents points sont également à noter :

- Dans l'étude française (DRIVEN/QHD30) (Bricout *et al.*), les résultats indiquent la présence de facteurs de confusion résiduels dus au biais d'indication (HD priorisé pour les sujets présentant de multiples comorbidités).
- L'essai clinique DANFLU1 (QHD27) est un essai clinique pragmatique de faisabilité ayant recruté 12 000 participants au lieu des 40 000 participants initialement prévus. Il faut souligner l'absence d'hypothèses initiales sur l'efficacité vaccinale en matière clinique, donc l'absence de tout contrôle des faux positifs / négatifs sur ces critères, l'essai n'ayant qu'un objectif d'évaluation de la faisabilité de l'essai sur registre, de comparabilité de la population incluse à la population générale danoise (mais la première étant incluse dans la seconde), et de description des taux d'événements. L'étude n'a pas été conçue notamment en termes de puissance pour évaluer les critères cliniques. Cet essai clinique évalue plusieurs critères sans contrôle de la multiplicité des analyses. De plus, les résultats rapportés ne concernent qu'une seule saison grippale. Les auteurs concluent que 1) leurs estimations d'efficacité vaccinales relatives qui

comportent toutes de larges intervalles de confiance sont à interpréter avec prudence et reflètent le fait que l'essai clinique DANFLU1 n'a pas la puissance statistique nécessaire pour évaluer des critères de jugement cliniques. Ces résultats doivent donc être réévalués par une étude suffisamment puissante. L'essai clinique DANFLU1 a été intégré à la méta-analyse de Skaarup et al. Dans cette méta-analyse, la qualité de DANFLU1 a été évaluée en utilisant les outils issus de la Cochrane. Cet essai a été classifié de faible qualité.

- La méta-analyse de Lee et al. rapporte des effets mesurés présentant une hétérogénéité élevée ($I^2 > 73\%$) pouvant impacter les estimations fournies. De nombreuses analyses en sous-groupes sont fournies mais sans test d'interaction.
- Dans l'étude de Paudel et al., les auteurs rapportent que les critères de jugement investigués sont peu spécifiques et précisent que pour leur critère de jugement principal (cas de grippe biologiquement confirmés (sans hospitalisation) regroupés avec les cas hospitalisés pour grippe (sans confirmation biologique)), le nombre d'événements observé était faible malgré l'inclusion d'au moins 500 000 personnes par cohorte et par saison grippale. À noter que les critères de jugement : hospitalisations pour grippe/pneumonie et hospitalisations pour cause cardiopulmonaire sont des critères exploratoires de l'étude.
- La méta-analyse de Skaarup et al. regroupe au total 5 études dont 2 ont été jugées de bonne qualité (selon les critères d'évaluation de la Cochrane) et 3 (dont l'essai clinique DANFLU1) ont été jugées de faible qualité (risque élevé de biais). Les résultats des études de Gravenstein et al. et de l'essai clinique DANFLU1 sont considérés par les auteurs comme des valeurs aberrantes (« *outliers* ») notamment l'estimation de la EVr (issue de l'essai clinique DANFLU1) de 64% [24 ;85] (hospitalisation pour grippe/pneumonie) basée uniquement sur 38 événements (10 hospitalisations dans le groupe HD et 28 dans le groupe SD). On note dans cette méta-analyse une hétérogénéité significative d'effet entre les essais cliniques inclus.
- L'étude de Young-Xu et al. incluait les bénéficiaires du système de soins des militaires vétérans aux Etats-Unis. Les auteurs font remarquer que leur cohorte comporte majoritairement des militaires de sexe masculin et d'origine occidentale. Les résultats sont donc probablement non généralisables. Une deuxième analyse de la EVr sur les décès liés à la grippe et sur ceux liés à une cause cardiorespiratoire a été réalisée en excluant les bénéficiaires pour lesquels le risque de décès à 1 an est élevé. Cette exclusion a eu considérablement d'effet sur les estimations de l'EVr pour les deux causes de décès. Les EVrs qui en résultent sont plus proches de zéro.
- Dans l'étude de Yaron et al., bien que la population d'étude soit limitée aux bénéficiaires du *Clalit Health System* en Israël, nous pouvons noter que pour chaque saison grippale et par vaccin (HD ou SD) plus de 8 000 participants ont été inclus, au moins 50% des participants étaient âgés de 85 ans et plus, 87% présentaient des comorbidités et plus de la moitié vivait en maison de retraite. L'analyse a donc porté sur un échantillon de la population qui est pertinent dans le cadre de cette recommandation. L'approche méthodologique (« *bootstrap repetitions* ») utilisée dans cette étude renforce la qualité des résultats produits en augmentant la précision et la stabilité des estimations. De plus, l'étude de Yaron et al. avec la revue systématique de l'ECDC, présentent, en analyses principales, des résultats en matière de réduction du risque absolu (nombre de sujets nécessaire à vacciner (NNV) pour éviter une hospitalisation et différence absolue du risque de survenue des cas de grippe). Il est rappelé que parce qu'elles prennent en compte le risque de base sous-jacent de l'événement d'intérêt, les estimations d'effet absolu sont moins vulnérables à une surinterprétation des effets que les estimations d'effet relatif (comme l'EVr) et permettent une évaluation plus appropriée de la pertinence clinique des effets.

En conclusion, les estimations du bénéfice additionnel des vaccins haute dose comparés aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) sont hétérogènes en matière de

significativité et ce quel que soit le critère de jugement considéré (forme grave et moins grave de la maladie). Lorsque ce bénéfice additionnel a pu être estimé, cet effet reste cependant modeste, particulièrement quand l'effet absolu a été estimé, et varie en fonction de la saison grippale considérée, de la période grippale étudiée au sein d'une même saison, de la souche virale, de la correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes, du schéma d'étude considéré et des caractéristiques démographiques et sanitaires de la population d'étude incluse.

Comparaison des vaccins haute dose (EFLUELDA) et adjuvanté (FLUAD)

Cinq références comparant l'efficacité relative des vaccins HD et ADJ ont été analysées dans la cadre de cette recommandation : une méta analyse (incluant des études rétrospectives), trois études rétrospectives et une étude cas témoins aucun essai contrôlé randomisé n'a été identifié.

Les résultats selon les critères de jugement principal sont les suivants :

- Sur le premier critère de jugement à savoir la réduction du nombre de décès : aucune des références analysées n'a rapporté de données concernant ce critère de jugement.
- Sur le deuxième critère de jugement à savoir la réduction du nombre d'hospitalisation plusieurs résultats ont été rapportés.
- Ainsi, pour le nombre d'hospitalisation pour causes respiratoires, deux études ont estimé l'EVr : une estimation met en évidence une différence en faveur du vaccin HD (Domnich *et al.* : -13,9% : IC à 95% : -25,4 à -3,4) et une autre est en faveur du vaccin ADJ (3,9% (IC à 95% : 2,7-5,0) Imran *et al.*).
- L'EVr sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour grippe biologiquement prouvée a été évaluée dans une étude, les résultats ne mettent pas en évidence de différence entre les deux vaccins (McGovern *et al.*).
- Aucune estimation n'est rapportée pour le nombre d'hospitalisation toutes causes.
- Sur le troisième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences avec ou sans hospitalisation, deux références ont évalué l'efficacité vaccinale relative : une estimation est en faveur d'une supériorité du vaccin ADJ (2,2% : IC à 95% : 0,3-4,1) (Domnich *et al.*), et une deuxième qui n'a pas mis en évidence de différence entre les deux vaccins (McGovern *et al.*).
- « Recours aux soins en lien avec la grippe » a été évaluée dans deux études : ces deux estimations mettent en évidence une différence en faveur d'une supériorité du vaccin ADJ (Boikos *et al.* : entre 5,7% (IC à 95% : 1,6-9,7) et 16% (IC à 95% : 12,4-19,4) en fonction des estimations et Imran *et al.* : entre **10,4% (IC à 95% : 7,4-13,3) et 18,4% (IC à 95% : 13,7 à 22,9))**.

Aucune des références analysées n'a rapporté d'estimation sur les autres critères de jugement pris en compte dans cette recommandation, à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, la réduction du nombre de syndromes grippaux ou gripes non confirmés, consultations pour syndrome grippal, ou réduction du taux de déclin fonctionnel.

En conclusion, la méta-analyse de 2022 (Domnich *et al.*), sur la base de 10 études de cohortes, ne retrouvait pas de différence d'efficacité entre les deux vaccins en prévention des consultations et hospitalisations en lien avec la grippe et ne permettait donc pas de conclure en faveur de l'un ou l'autre des vaccins. Parmi les autres études prises en compte évaluant l'efficacité relative des deux vaccins en prévention des consultations et/ou hospitalisations en lien avec la grippe une seule étude (cas témoins) analysait l'efficacité des vaccins sur les cas de grippe confirmée en laboratoire : les résultats sont soit discordants (méta-analyse), soit en faveur d'une légère supériorité du vaccin ADJ avec une taille d'effet modérée (cohortes réalisées par

des auteurs ayant des liens d'intérêts), soit ne mettant pas en évidence de différence entre les deux vaccins (notamment en prévention des cas de grippe confirmée au plan virologique).

Aussi, sur la base de ces résultats, il ne semble pas possible de conclure, au regard de ces données, que l'un des vaccins aurait une efficacité supérieure à l'autre.

En conclusion

- Sur la base des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact d'EFLUELDA sur la morbi-mortalité, au même titre que sa forme tétravalente et les autres vaccins disponibles contre la grippe.
- En conséquence, EFLUELDA trivalent contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de la HAS du 12 décembre 2024, la composition du vaccin EFLUELDA trivalent est **conforme à la recommandation de l'OMS (hémisphère Nord) pour la saison 2024/2025**.

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

La HAS précise que les recommandations vaccinales actuellement en vigueur pour le vaccin EFLUELDA quadrivalent **sont valables pour le vaccin EFLUELDA**.

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent EFLUELDA n'a pas été abrogée, et est toujours valide.

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.

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission de la Transparence considère que EFLUELDA doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

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.

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 EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) est un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- ➔ Il existe des alternatives vaccinales, à savoir les autres vaccins trivalents. Il est toutefois à noter que les vaccins à haute dose et adjuvantés sont recommandés préférentiellement aux vaccins à dose standard chez les personnes de 65 ans et plus.

➔ 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,
- de l'impact attendu sur le fardeau de la grippe en ciblant les personnes âgées de 65 ans et plus,

EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique au même titre que les autres vaccins trivalents disponibles chez les personnes de 65 ans et plus. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) est important selon les recommandations de la HAS en vigueur datant du 6 février 2025.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) 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 saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus selon les recommandations en vigueur de la HAS (avis du 6 février 2025 et du 10 avril 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

Compte tenu :

- des données issues de la littérature sur les études cliniques (notamment les études randomisées contrôlées versus les vaccins à dose standard et les méta-analyses) avec les vaccins antigrippaux trivalents haute dose suggérant une efficacité supérieure à celle des vaccins dose standard, mais avec un faible niveau de preuve en raison de résultats hétérogènes (variant en fonction de la saison grippale considérée, la période grippale étudiée au sein d'une même saison, la souche virale, la correspondance entre le vaccin et les souches virales circulantes, le schéma d'étude considéré et les caractéristiques démographiques et sanitaires de la population d'étude),
- d'une taille d'effet relative par rapport aux vaccins dose standard au mieux modeste (de l'ordre de 15% concernant la diminution de cas de grippe confirmée en laboratoire et 15% concernant les hospitalisations et, dans une moindre mesure, sur les admissions aux urgences) et des différences d'effets absolus très faibles,
- de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la réduction des décès,
- de l'absence de démonstration suffisante (en matière de taille d'effet) d'une différence avec le vaccin adjuvanté FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface, avec adjuvant),
- de l'intérêt supposé d'un vaccin antigrippal trivalent haute dose du fait de l'immunosénescence pouvant influencer la réponse vaccinale chez les personnes de 65 ans et plus,

la Commission considère que EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.

5.5 Population cible

L'actualisation de la stratégie vaccinale n'est pas de nature à modifier la population.

La population cible des personnes âgées de 65 ans et plus est estimée à 14,7 millions de personnes.

5.6 Demande de données

La Commission regrette l'absence de mise à disposition du vaccin malgré un avis précédent favorable au remboursement d'EFLUELDA (vaccin antigrippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche), compte tenu d'une potentielle meilleure réponse de ce vaccin chez les personnes de 65 ans et plus du fait de l'immunosénescence (Avis du 24/06/2020).

La Commission recommande que des études épidémiologiques soient menées afin de documenter l'impact de la mise à disposition de ce vaccin sur la morbi-mortalité et la couverture vaccinale chez les 65 ans et plus.

La Commission réévaluera son avis selon les résultats dans un délai maximal de trois ans.

5.7 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

Recommandations :

- Vaccin antigrippal EFLUELDA : Transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière
- Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus. Place des vaccins Efluelda et Fluad