

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin trivalent antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant

FLUAD,

suspension injectable en seringue préremplie

Inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 14 mai 2025

- Vaccin antigrippal
- Adultes (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 FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) 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 adjuvantés 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 25% concernant la diminution de cas de grippe non

	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 haute dose EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche), – de l'intérêt supposé d'un vaccin antigrippal trivalent adjuvanté du fait de l'immunosénescence pouvant influencer la réponse vaccinale chez les personnes de 65 ans et plus, la Commission considère que FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface, avec adjuvant) 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 de FLUAD TETRA (vaccin antigrippal quadrivalent, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), 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 01/12/2021). 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	21
3.3.1 Contexte	21
3.3.2 Efficacité vaccinale par rapport aux vaccins dose standard (SD)	22
3.3.3 Comparaison efficacité vaccinale entre EFLUELDA et FLUAD	28
3.4 Modification du parcours de soins	30
3.5 Programme d'études	30
4. Discussion	32
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	35
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	35
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	36
5.3 Service Médical Rendu	36
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	37
5.5 Population cible	37
5.6 Demande de données	38
5.7 Autres recommandations de la Commission	38
6. Annexes	38

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 FLUAD, 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 FLUAD publiées le 6 février 2025 a été d'acter la transition du vaccin FLUAD, de sa forme quadrivalente actuelle (FLUAD TETRA) à une forme trivalente (FLUAD) dans le cadre des futures campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière en France, et d'acter l'intégration du nouveau vaccin trivalent FLUAD 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 : « FLUAD est indiqué dans la prévention de la grippe chez les adultes de 50 ans et plus. FLUAD doit être utilisé conformément aux recommandations officielles »
DCI (code ATC) Présentations concernées	vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) (J07BB02) FLUAD (aTIV), suspension injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie (verre) avec aiguille – 0,5 ml (CIP : 34009 303 047 1 6) – 10 seringues préremplies (verre) avec aiguille – 0,5 ml (CIP : 34009 303 047 4 7)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L. 162-17 du CSS)

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 FLUAD](#) : Transition du vaccin antigrippal FLUAD, de sa forme quadri valente 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](#)

	Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	VIFOR FRANCE
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	15/11/2024 (procédure centralisée) Date des rectificatifs et teneur : Sans objet Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Médicament soumis à prescription médicale
Posologie dans l'indication évaluée	Une dose de 0,5 ml. Pour plus de précisions, se référer au RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin antigrippal. La composition du vaccin FLUAD (aTIV), nouvellement autorisé, est : – A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - souche analogue (A/Victoria/4897/2022, IVR-238) – A/Darwin/9/2021 (H3N2) - souche analogue (A/Darwin/6/2021, IVR-227) – B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria) - souche analogue (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Royaume-Uni : prise en charge dans les conditions de l'AMM. – Etats-Unis : libellé non superposable « Pour l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus contre la grippe causée par les sous-types A et B du virus grippal contenus dans le vaccin. »
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué FLUAD TETRAVALENT (vaccin antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), dans l'indication suivante « Prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus). FLUAD TETRA doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. » et lui a octroyé un SMR IMPORTANT et une 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 ; Prenant en compte d'une part : – l'immunogénicité induite par FLUAD TETRA vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) non-inférieure à celle des vaccins trivalents adjuvantés (aTIV) non commercialisés en France pour les 4 souches du virus grippal, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant ; – les données issues de la littérature sur l'expérience clinique avec les vaccins antigrippaux trivalents adjuvantés (aTIV) suggérant une efficacité supérieure à celle des vaccins trivalents non adjuvantés mais comparable à celle des vaccins trivalents à haute dose ; mais prenant en compte d'autre part : – l'absence de démonstration de l'efficacité de FLUAD TETRA pour la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 et, – l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de FLUAD TETRA par rapport aux vaccins tétravalents à dose standard ou à haute dose commercialisés en France (Avis de la CT du 01/12/2021), le vaccin FLUAD, sous sa forme trivalente, a déjà été commercialisé en Europe. En France, le vaccin FLUAD (également commercialisé sous le

	nom de GRIPGUARD), a obtenu son AMM le 5 février 2001, ainsi qu'un SMR (Service Médical Rendu) important et une ASMR (Amélioration du SMR) de niveau II en termes d'immunogénicité par rapport aux vaccins grippaux sans adjuvant ^{5,6} . Il n'est cependant plus commercialisé en France depuis octobre 2011.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen et d'adoption : 26 mars 2025. • Date d'audition : 14 mai 2025. – Contributions de parties prenantes (contribution écrite) : France Rein / Association Vie et Cœur / Collectif National des Associations d'Obèses – 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 surface⁷, 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.

⁵ Avis de la CT - FLUAD

⁶ https://www.has-sante.fr/jcms/c_962471/fr/gripguard-antigenes-de-surface-de-virus-grippal-avec-adjuvant-mf59c-1

⁷ 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).

- ➔ 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 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 population⁸. 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

⁸ 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.

A(H3N2) domine, tandis que le sous-type A(H1N1)pdm09 a tendance à avoir un impact plus important chez les jeunes adultes.

2.2 Prise en charge actuelle

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue dans le cadre de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le Ministère en charge de la Santé et de l'Accès aux soins, et varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France métropolitaine, les départements-régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) est celle de l'hémisphère Nord et démarre en octobre. Mayotte est également incluse dans l'hémisphère Nord avec une saison de vaccination initiée précocement, au mois de septembre. La campagne de vaccination antigrippale pour la Réunion est calquée sur celle de l'hémisphère Sud et est initiée au mois d'avril⁹.

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 obligatoire¹⁰. 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 2024¹¹, 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 2020¹². Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

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 FLUAD TETRA n'a pas été abrogée, et est toujours valide. Le vaccin FLUAD 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 FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface) dans la stratégie vaccinale

⁹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier_vaccinal_oct24.pdf](#)

¹⁰ 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](#)

¹¹ [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](#)

¹² [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

contre la grippe saisonnière pour la saison hivernale 2025/2026 et précise que les recommandations vaccinales actuellement en vigueur pour le vaccin FLUAD TETRA **sont valables pour le vaccin FLUAD.**

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.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication	Date de l'avis	SMR (ISP)	ASMR
INFLUVAC TETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIATRIS SANTE	« Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. INFLUVAC est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 6 mois . L'utilisation d'INFLUVAC TETRA doit être fondée sur des recommandations officielles. »	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.
INFLUVAC (vaccin grippal trivalent, inactivé, à antigènes de surface) VIATRIS SANTE	Même indication	Avis du 12/02/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et les enfants à partir de 6 mois pour lesquels la vaccination est recommandée
VAXIGRIPTETRA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR	« VAXIGRIPTETRA est indiqué pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin pour : – l'immunisation active des adultes, incluant les femmes enceintes, et des enfants à partir de l'âge de 6 mois . – la protection passive des nourrissons âgés de moins de 6 mois et nés de femmes vaccinées pendant leur grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6 et 5.1 du RCP). VAXIGRIPTETRA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »	Avis du 24/05/2023 : RI	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants sans comorbidité âgés de 2 à 17 ans révolus, uniquement dans les populations recommandées par la HAS le 2 février 2023 et aux posologies de l'AMM.
VAXIGRIP	Même indication	Avis du 12/02/2025 : Inscription	IMPORTANT (Oui)	ASMR V dans la prévention de la grippe saisonnière chez les adultes et les

(vaccin grippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté) SANOFI PASTEUR				enfants à partir de 6 mois pour 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.
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	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

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

➔ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc 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 disponibles à ce jour 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 :

- des données d'immunogénicité provenant de 17 études cliniques avec Fludac (aQIV) et Fludac (aTIV) : Etude de Li. et al.¹³ ; Etude de Poder et al.¹⁴ (V118_23) dans une population de sujets âgés de 50 à 64 ans ; une méta analyse Nicolay et al. 2019¹⁵ ;
- des données d'efficacité issues d'une étude avec Fludac (aQIV) chez les personnes âgées de 65 ans et plus : Essai clinique pragmatique randomisé en grappes¹⁶ ;

¹³ Li, A. P. Y. et al. Immunogenicity of standard, high-dose, MF59-adjuvanted, and recombinant-HA seasonal influenza vaccination in older adults. NPJ Vaccines 6, 25 (2021)

¹⁴ Poder, A. et al. Immunogenicity and Safety of MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with a Nonadjuvanted, Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults 50–64 Years of Age. Vaccines 11, 1528 (2023).

¹⁵ Nicolay, U., Heijnen, E., Nacci, P., Patriarca, P. A. & Leav, B. Immunogenicity of aIV3, MF59-adjuvanted seasonal trivalent influenza vaccine, in older adults ≥65 years of age: Meta-analysis of cumulative clinical experience. International Journal of Infectious Diseases 85, S1–S9 (2019).

¹⁶ McConeghy, K. W. et al. Cluster-randomized Trial of Adjuvanted Versus Nonadjuvanted Trivalent Influenza Vaccine in 823 US Nursing Homes. Clin Infect Dis 73, e4237–e4243 (2021).

- des nouvelles données d'efficacité issues d'études en vie réelle dont les études McGovern et al.¹⁷ ; Imran et al.¹⁸ ; Ku et al.¹⁹ ;
- des revus de la littérature dont la revue de Boikos et al.²⁰. ; revue de Ferdinands et al.²¹

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 FLUAD dans la stratégie de vaccination contre la grippe du 6 février 2025, la HAS a pris en considération les données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance du vaccin FLUAD dans sa nouvelle forme trivalente, sur la base de données issues d'études cliniques réalisées à partir de la précédente version de vaccin trivalent, du vaccin quadrivalent, de données issues de la littérature et de données en vie réelle :

- ➔ **Etude V70_27, d'immunogénicité et de tolérance** du vaccin FLUAD adjuvanté (aTIV) *versus* un vaccin sans adjuvant (TIV), chez les personnes âgées de plus de 65 ans (saison grippale 2010/2011) ;
- ➔ **Etude V118_20, d'immunogénicité et de tolérance** du vaccin FLUAD TETRA adjuvanté (aQIV) *versus* FLUAD adjuvanté (aTIV-1 et aTIV-2), chez les personnes âgées de plus de 65 ans (saison grippale 2017/2018) ;
- ➔ **Etude V118_18, d'efficacité et de tolérance** du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) *versus* un comparateur non grippal (vaccin BOOSTRIX), chez les personnes âgées de plus de 65 ans, avec ou sans comorbidités (saisons grippales : 2016/2017 hémisphère Nord, et 2017 hémisphère Sud).
- ➔ **Revue de la littérature de Coleman et al.²² : efficacité des vaccins grippaux aTIV ou aQIV**, adjuvantés avec le MF59 (aTIV/aQIV), sur la prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, par rapport aux sujets non vaccinés ou vaccinés avec des vaccins cultivés sur œufs (dose standard ou haute dose).
- ➔ Les trois études listées ci-dessus et la revue de Coleman et al. ont déjà été évaluées par la CTV en novembre 2021²³, dans le cadre de l'évaluation de la place du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. Dans le présent avis, seules les données de ces études déjà évaluées par la HAS, ont été prises en compte.

¹⁷ McGovern, I. 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. *International Journal of Infectious Diseases* 0, (2024).

¹⁸ Imran, M. et al. Relative Effectiveness of the MF59®-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose and Non-Adjuvanted Influenza Vaccines in Preventing Cardiorespiratory Hospitalizations During the 2019-2020 US Influenza Season. *Influenza Other Respir Viruses* 18, e13288 (2024).

¹⁹ Ku, J. H. et al. Comparative Effectiveness of Licensed Influenza Vaccines in Preventing Influenza-related Medical Encounters and Hospitalizations in the 2022-2023 Influenza Season Among Adults ≥65 Years of Age. *Clin Infect Dis* cia375 (2024) doi:10.1093/cid/ciae375.

²⁰ Boikos, C. et al. Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine over Three Consecutive Influenza Seasons in the United States. *Vaccines (Basel)* 10, 1456 (2022).

²¹ Ferdinands, M. et al. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* n/a

²² Coleman et al., Influenza and Other Respiratory viruses, 2021 : <https://doi.org/10.1111/irv.12871>

²³ [Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus](#)

En termes d'immunogénicité :

Etude V70_27 chez les personnes âgées de 65 et plus²⁴ : L'objectif principal de cette étude clinique était d'évaluer la non-infériorité et la supériorité de l'immunogénicité et la sécurité de FLUAD adjuvanté (aTIV) par rapport à un vaccin trivalent sans adjuvant (TIV). Les sujets ont été randomisés selon un rapport 1:1:1:3 pour recevoir une dose unique de 0,5 ml de vaccin provenant de l'un des trois lots de FLUAD ou d'un seul lot d'un vaccin antigrippal trivalent sans adjuvant. Tous les sujets ont été suivis pendant environ un an après la vaccination.

Au total, 7 082 sujets ont été randomisés et vaccinés, dont 3 541 sujets dans les groupes recevant FLUAD provenant de l'un des trois lots et 3 541 dans le groupe recevant le vaccin sans adjuvant. Au total, 2 573 sujets (1 300 dans les groupes recevant FLUAD et 1 273 dans le groupe recevant le vaccin sans adjuvant) étaient considérés comme des sujets « à haut risque » (présentant des maladies chroniques sous-jacentes incluant insuffisance cardiaque congestive, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, maladie hépatique, insuffisance rénale et/ou affections neurologiques/neuromusculaires ou métaboliques, y compris diabète). L'analyse de supériorité aTIV/TIV a inclus 6 961 participants (population *Full Analysis Set*, FAS) (tableau 2).

Tableau 2 : Etude V70_27 : Moyenne Géométrique des Titres (MGT) et taux de séroconversion mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus – population FAS

Souches d'antigène	aTIV N=3479	TIV N=3482	Rapport des MGT : aTIV/TIV [IC 95%]
	MGT [IC 95%]		
A/H1N1	98 (92 ;104)	71 (67 ; 76)	1,37 (1,29 ; 1,46)
A/H3N2	267 (253 ; 282)	167 (158 ; 177)	1,6 (1,51 ; 1,68)
B/Brisbane	27 (26 ;29)	24 (23 ; 25)	1,14 (1,08 ; 1,2)
	% de séroconversion [IC 95%]		Différence des taux de séroconversion : aTIV–TIV [IC 95%]
A/H1N1	68 (67 ; 70)	59 (57 ; 60)	
A/H3N2	72 (71 ; 74)	58 (56 ; 60)	13,8 (11,7 ; 16)
B/Brisbane	33 (31 ; 34)	30 (28 ; 31)	3 (1 ; 5)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. La non-infériorité de aTIV sur TIV était validée si pour chacune des souches communes, les bornes inférieures de l'IC 95% des ratios des MGT des anticorps IHA (inhibition de l'hémagglutinine) était > 0,67 et si les bornes inférieures de l'IC 95% des différences dans les taux de séroconversion était > -10%. La supériorité était conclue si la borne supérieure de l'IC 95% du ratio des MGT entre les groupes était >1,5 et si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence de sujets ayant atteint une séroconversion était supérieure à 10%.

En termes d'objectifs secondaires, concernant la durée de persistance de la réponse immunitaire, les MGT en anticorps sur les souches homologues ont été mesurées jusqu'à 1 an après la vaccination. Les MGT des anticorps contre les souches virales étaient significativement plus élevées dans le groupe aTIV en comparaison avec le groupe TIV pour toutes les souches à J181 et uniquement pour la souche A/H3N2 à J366.

- Souche A/H1N1, $MGT_{aTIV/TIV} = 1,3 [1,01 ; 1,66]$ à J181 et $1,04 [0,84 ; 1,3]$ à J366 ;
- Souche A/H3N2 : $MGT_{aTIV/TIV} = 1,35 [1,08 ; 1,7]$ à J181 et $1,3 [1,05 ; 1,61]$ à J366 ;
- Souche de type B : $MGT_{aTIV/TIV} = 1,16 [1,02 ; 1,31]$ à J181 et $1,07 [0,93 ; 1,22]$ à J366.

La supériorité, en termes d'immunogénicité, du vaccin FLUAD (aTIV) par rapport aux vaccins trivalents non adjuvantés n'a pas été démontrée, même si les titres d'anticorps et le

²⁴ Frey et al., Clinical Trial, 2014 : [10.1016/j.vaccine.2014.07.013](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.013)

pourcentage de séroconversion étaient supérieurs en valeur absolue. FLUAD (aTIV) ne s'est pas révélé inférieur au vaccin antigrippal trivalent non adjuvanté (TIV), en termes de différences dans les taux de séroconversion et les ratios des MGT contre les 3 souches grippales homologues.

Les MGT des anticorps étaient significativement plus élevées dans le groupe aTIV en comparaison avec le groupe TIV pour toutes les souches, 6 mois après la vaccination et uniquement pour la souche A/H3N2, 12 mois après la vaccination.

Etude V118_20 chez les personnes âgées de 65 et plus²⁵ : L'objectif principal de cette étude clinique était de démontrer la non-infériorité du vaccin FLUAD quadrivalent avec adjuvant (aQIV) par rapport au vaccin trivalent avec adjuvant homologué en 2017/2018 (aTIV-1) et au vaccin trivalent avec adjuvant contenant la souche virale B alternative (aTIV-2). Les participants étaient suivis pendant les 6 mois suivant l'injection du vaccin.

Au total, 1 778 sujets, âgés de 65 ans et plus présentant ou non des comorbidités, ont été inclus dans l'étude : 872 sujets ont reçu le vaccin aQIV (âge médian : 71 ans), 436 le vaccin aTIV-1 et 433 le vaccin aTIV-2. La majorité des sujets avait déjà été vaccinée contre la grippe dans les années précédentes (86,7 %). Une grande majorité des sujets (97,7 %) a rapporté au moins une pathologie parmi ses antécédents médicaux, dans des proportions similaires entre les deux bras de traitement. Les principaux résultats d'immunogénicité sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Etude V118_20 : MGT et taux de séroconversion mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus – population per protocol

Souches d'antigène	aQIV, FLUAD TETRA N=872	aTIV-1 (B/Victoria) N=436	aTIV-2 (B/Yamagata) N=433	Rapport des MGT : aTIV/aQIV [IC 95%]
	MGT [IC 95%]			
A/H1N1	65,0 (57,8 ; 73,1)	75,2 (66,7 ; 84,7)		1,2 (1,1 ; 1,3)
A/H3N2	294,9 (262,9 ; 332,1)	293,3 (259,9 ; 331,0)		1,0 (0,9 ; 1,1)
B/Yamagata	24,7 (22,7 ; 26,8)	-	24,3 (22,0 ; 26,8)	1,0 (0,9 ; 1,1)
B/Victoria	30,8 (28,3 ; 33,5)	30,1 (27,3 ; 33,2)	-	1,0 (0,9 ; 1,1)
	% de séroconversion [IC 95%]			Différence des taux de séroconversion : aTIV-aQIV [IC 95%]
A/H1N1	35,2 (32,0 ; 38,5)	38,4 (35,2 ; 41,8)		3,2 (-1,3 ; 7,8)
A/H3N2	39,3 (36,1 ; 42,7)	39,7 (36,4 ; 43,0)		0,4 (-4,2 ; 5,0)
B/Yamagata	16,4 (14,0 ; 19,0)	-	15,5 (12,2 ; 19,2)	-0,9 (-5,1 ; 3,3)
B/Victoria	13,4 (11,2 ; 15,9)	12,2 (9,2 ; 15,6)	-	-1,3 (-5,1 ; -2,6)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. aTIV-1 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur œufs, FLUAD TIV contenant B/Victoria ; aTIV-2 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur œufs contenant B/Yamagata ; Les groupes de vaccin aTIV-1 et aTIV-2 sont regroupés pour l'analyse des souches A/H1N1 et A/H3N2. Pour B/Victoria aTIV = aTIV-1, pour B/Yamagata aTIV = aTIV-2. La non-infériorité de aQIV par rapport à aTIV (aTIV-1 et aTIV-2) était validée, si pour chacune des souches communes, la borne supérieure de l'IC 95% des ratios des MGT d'anticorps IHA (aTIV/aQIV) était < à la marge pré-spécifiée de 1,5 et si la borne supérieure de l'IC 95% de la différence des sujets ayant atteint une séroconversion (nombre de sujets aTIV – nombre de sujets aQIV) ne dépassait pas 10%.

²⁵ Essink *et al.*, Vaccine, 2020 : [10.1016/j.vaccine.2019.10.021](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.021)

Le rapport des MGT du vaccin aTIV comparé au vaccin FLUAD TETRA a été similaire quelle que soit la souche grippale et avoisine les 1. Pour les taux de séroconversion, la borne supérieure de l'IC à 95 % n'était pas dépassée pour les 4 souches grippales étudiées, avec cependant des résultats hétérogènes allant de -1,3 pour la souche B/Victoria à 3,2 pour la souche A/H1N1. Le critère de non-infériorité a été atteint pour les 4 souches du virus grippal, à la fois pour les MGT d'anticorps à J22 post-vaccination et pour le taux de séroconversion.

Un second co-critère principal d'immunogénicité a été évalué selon les recommandations définies par le CBER (*Center for Biologics Evaluation and Research*) de la FDA (*Food and Drug Administration*). L'évaluation de ce critère repose sur la mesure du pourcentage de sujets obtenant une séroconversion pour les anticorps inhibant l'héماغglutination (IHA) et le pourcentage de sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ (tableau 4).

Tableau 4 : Etude V118_20 : pourcentage de sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ et taux de séroconversion pour les anticorps IHA mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus

	aQIV (FLUAD TETRA) N=872	aTIV-1 ou aTIV-2 N=869
A/H1N1		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	69,38 (66,2 ; 72,43)	70,31 (67,15 ; 73,33)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	35,21 (32,03 ; 38,48)	38,43 (35,19 ; 41,76)
A/H3N2		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	93,92 (92,12 ; 95,41)	94,82 (93,13 ; 96,2)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	39,33 (36,08 ; 42,67)	39,70 (36,43 ; 43,04)
B/Yamagata		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	32,80 (29,69 ; 36,03)	36,95 (32,39 ; 41,69)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	16,40 (14,0 ; 19,03)	15,47 (12,20 ; 19,23)
B/Victoria		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	38,19 (34,95 ; 41,51)	36,83 (32,28 ; 41,65)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	13,42 (11,22 ; 15,86)	12,16 (9,24 ; 15,60)

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-héماغglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. aTIV-1 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur œufs, FLUAD TIV contenant B/Victoria ; aTIV-2 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur œufs contenant B/Yamagata ; Les groupes de vaccin aTIV-1 et aTIV-2 sont regroupés pour l'analyse des souches A/H1N1 et A/H3N2. Pour B/Victoria aTIV = aTIV-1, pour B/Yamagata aTIV = aTIV-2. Selon le CBER et la FDA, le succès est obtenu si la borne inférieure de l'IC 95% du pourcentage de sujets obtenant une séroconversion pour les anticorps IHA était d'au moins 30% et si la borne inférieure de l'IC 95% du pourcentage de sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ était d'au moins 60%.

Les critères de succès, tels que définis par le CBER pour les taux de séroconversion et pour les sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$, ont été atteints uniquement pour les souches de la lignée A (A/H1N1 et A/H3N2), la borne inférieure de l'IC pour les souches de la lignée B étant respectivement inférieure à 30 % et 60 %. Pour les souches de la lignée B/Yamagata et B/Victoria, les résultats observés dans les groupes aQIV et aTIV-1 ou -2 étaient similaires et les critères de succès définis par le CBER n'étaient pas atteints.

Concernant les critères secondaires, la supériorité du vaccin aQIV par rapport aux vaccins aTIV-1 et aTIV-2 pour la souche additionnelle issue de la lignée B a été évaluée en analysant également les rapports des MGT d'anticorps IHA et la différence des taux de séroconversion à J22. La supériorité était démontrée si, pour les 2 souches de type B étudiées, la borne supérieure de l'IC à 95 % pour le rapport des MGT était < 1 et la borne supérieure de l'IC 95% de la différence des taux de

séroconversion était <0. La supériorité immunologique du vaccin aQIV par rapport aux vaccins aTIV pour la souche additionnelle de type B (non comprise dans le vaccin aTIV) a été démontrée (données non présentées).

Par ailleurs, des analyses en sous-groupes ont été réalisées selon l'âge, la présence de comorbidités. Au total, 1 198 sujets âgés de 65 à 74 ans, 484 sujets de 75 à 84 ans et 59 sujets de 85 ans ou plus ont été inclus dans l'analyse (tableau 5). Aucune différence significative n'a été observée selon la classe d'âge des sujets inclus dans l'étude concernant la proportion de sujets ayant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ ou le taux de séroconversion. De même, l'analyse en sous-groupes selon les comorbidités (score supérieur ou inférieur à 50 selon le système de notation standardisé Hak) n'a pas révélé de différence significative au niveau des titres d'anticorps et des taux de séroconversion entre les deux populations étudiées.

Tableau 5 : Etude V118_20 : pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ et taux de séroconversion pour les anticorps IHA mesurés à J22 post-vaccination pour les 4 souches étudiées, selon les sous-groupes d'âge

	65-74 ans		75-84 ans		≥ 85 ans	
	aQIV N=602	aTIV-1/aTIV-2 N=596	aQIV N=239	aTIV-1/aTIV-2 N=245	aQIV N=31	aTIV-1/aTIV-2 N=28
A/H1N1						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	70,27 (66,44 ; 73,89)	72,15 (68,36 ; 75,71)	65,69 (59,30 ; 71,69)	66,12 (59,82 ; 72,03)	80,65 (62,43 ; 92,55)	67,86 (47,65 ; 84,12)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	38,37 (34,47 ; 42,39)	41,28 (37,29 ; 45,35)	30,13 (24,38 ; 36,37)	32,24 (26,43 ; 38,49)	12,90 (3,63 ; 29,83)	32,14 (15,88 ; 52,35)
A/H3N2						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	94,85 (92,77 ; 96,47)	96,14 (94,27 ; 97,54)	91,63 (87,37 ; 94,81)	93,06 (89,12 ; 95,91)	93,55 (78,58 ; 99,21)	82,14 (63,11 ; 93,94)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	42,69 (38,70 ; 46,75)	42,95 (38,94 ; 47,04)	33,89 (27,91 ; 40,27)	32,24 (26,43 ; 38,49)	16,13 (5,45 ; 33,73)	35,71 (18,64 ; 55,93)
B/Yamagata						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	34,88 (31,08 ; 38,84)	37,24 (31,66 ; 43,09)	28,87 (23,21 ; 35,06)	35,66 (27,42 ; 44,57)	22,58 (9,59 ; 41,10)	42,86 (17,66 ; 71,14)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	18,77 (15,73 ; 22,12)	16,21 (12,16 ; 20,96)	10,88 (7,23 ; 15,53)	12,40 (7,26 ; 19,36)	12,90 (3,63 ; 29,83)	28,57 (8,39 ; 58,10)
B/Victoria						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % [IC 95%]	36,71 (32,85 ; 40,70)	35,62 (30,25 ; 41,27)	39,33 (33,10 ; 45,83)	36,21 (27,49 ; 45,65)	58,06 (39,08 ; 75,45)	71,43 (41,90 ; 91,61)
Taux de séroconversion, % [IC 95%]	15,45 (12,65 ; 18,59)	14,38 (10,65 ; 18,82)	8,79 (5,52 ; 13,12)	6,03 (2,46 ; 12,04)	9,68 (2,04 ; 25,75)	14,29 (1,78 ; 42,81)

En termes d'immunogénicité, le vaccin FLUAD TETRA (aQIV) a atteint le critère de non-infériorité par rapport aux vaccins comparateurs trivalents adjuvantés (aTIV) pour les quatre souches du virus grippal ; et le critère de supériorité pour la souche B alternative non comprise dans les vaccins comparateurs aTIV. De plus, la réponse immunitaire développée avec le vaccin aTIV ne s'est trouvée ni affectée par l'âge des sujets vaccinés, ni par la présence de comorbidités.

En termes d'efficacité :

Compte tenu d'un plan de développement commun, du même procédé de fabrication et d'une formulation similaire entre les deux vaccins, le demandeur utilise les données d'efficacité clinique du vaccin FLUAD (aQIV) pour documenter l'efficacité du FLUAD (aTIV).

Etude clinique V118_18²⁶ : L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'efficacité absolue du vaccin antigrippal aQIV *versus* un vaccin comparateur non grippal (BOOSTRIX) au cours des saisons grippales 2016/2017 (hémisphère Nord) et 2017 (hémisphère Sud), chez les personnes âgées de 65 ans et plus, avec ou sans comorbidités. Le critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité absolue était la survenue de cas de grippe symptomatique (syndrome pseudo-grippal) confirmés par RT-PCR à partir de J21 post-vaccination jusqu'à J180 ou la fin de la saison grippale.

Des critères supplémentaires ont été évalués sur la base de la correspondance antigénique entre les virus grippaux isolés sur culture, et les souches virales contenues dans le vaccin saisonnier, l'efficacité vaccinale a ainsi été évaluée également sur les cas de grippe confirmés par culture ayant une correspondance antigénique avec les souches vaccinales. Des analyses en sous-groupes, selon l'âge des sujets, la présence ou non de comorbidités et selon la saison grippale étudiée ont également été planifiées.

Au total, 6 761 sujets ont reçu un vaccin (3 379 sujets dans le groupe aQIV et 3 382 dans le groupe BOOSTRIX). Au cours du suivi, 273 cas de grippe confirmés par test RT-PCR, toutes souches grippales confondues, ont été rapportés : 122 cas dans le groupe aQIV et 151 cas dans le groupe BOOSTRIX. La majorité, 214/273 (78,4%), ont été causés par la grippe A/H3N2. La plupart des isolats caractérisés sur le plan antigénique n'était pas appariée à la souche vaccinale (118/139 [85%]). L'efficacité globale du vaccin quelle que soit la souche virale était de 19,80 % (IC 95% [-5,27 ; 38,91]) et l'efficacité contre les souches ayant une correspondance antigénique avec les souches vaccinales était de 49,94% (IC 95% [-24,03 ; 79,79]). L'absence de différence statistiquement significative observée d'efficacité vaccinale entre les deux groupes de sujets peut s'expliquer, au moins en partie, par la faible correspondance entre les souches circulantes au cours des saisons 2016/2017 et les souches vaccinales.

Dans une évaluation antérieure de cette étude, la HAS avait conclu que les données d'efficacité issues de l'étude V118_18 n'avaient pas permis de démontrer l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmés par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus.

Enfin, l'efficacité du vaccin FLUAD a été évaluée sur la base d'une revue systématique de la littérature incluant une méta-analyse et des données en vie réelle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des vaccins grippaux aTIV ou aQIV adjuvantés avec le MF59 (aTIV/aQIV), sur la prévention de la grippe

²⁶ Beran *et al.*, Lancet Infect Dis, 2021 : [10.1016/S1473-3099\(20\)30694-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30694-0)

saisonniers chez les personnes âgées de 65 ans et plus, par rapport aux sujets non vaccinés ou vaccinés avec des vaccins cultivés sur œufs (dose standard : DS, ou haute dose : HD)²⁷.

L'ensemble des études de cohorte non interventionnelles (prospectives et rétrospectives), des études cas-témoins et des études de type tests négatifs, publiées entre 1997 et le 15 juillet 2020 étaient éligibles, ainsi que les essais cliniques randomisés par grappes. Au total, 26 publications issues de 21 études conduites en Europe et en Amérique du Nord au cours des saisons grippales comprises entre 2006/2007 et 2019/2020 ont été prises en compte.

Les critères évalués étaient l'efficacité vaccinale absolue et relative, étudiées à partir : des cas de grippe confirmés biologiquement, des cas de grippe non confirmés biologiquement (cas identifiés par codage diagnostique ou examen du dossier médical) et des décès liés à la grippe. Seuls les cas de grippe rapportés 14 jours ou plus suivant la vaccination ont été retenus.

L'efficacité vaccinale absolue a été déterminée en utilisant comme comparateurs les sujets âgés de 65 ans et plus n'ayant pas été vaccinés contre la grippe saisonnière ou ceux ayant reçu un vaccin comparateur non grippal au cours des mêmes saisons grippales. L'efficacité vaccinale relative a été déterminée en utilisant comme comparateurs les sujets âgés de 65 ans et plus ayant été vaccinés avec un vaccin TIV cultivé sur œuf à DS (TIV), un vaccin QIV à DS (QIV) ou avec un vaccin TIV-HD.

L'efficacité absolue du vaccin aTIV :

- L'efficacité dans la prévention des consultations en ambulatoire a été évaluée à l'aide de 7 études cas-témoins menées lors des saisons grippales entre 2011/2012 et 2019/2020 au Canada, en Italie et au Royaume-Uni. L'estimation de l'efficacité vaccinale absolue groupée pour le vaccin aTIV était statistiquement significative à 40,7% [21,9 ; 54,9]. Les études étaient considérées comme homogènes ($I^2=0\%$; $p=0,44$).
- L'efficacité dans la prévention des hospitalisations pour grippe a été estimée à l'aide de 3 études. L'estimation de l'efficacité vaccinale absolue groupée pour le vaccin aTIV dans la prévention des hospitalisations pour grippe (quelle que soit la souche), était statistiquement significative à 58,5% [40,7 ; 70,9]. L'hétérogénéité entre ces études était modérée mais acceptable et permettant l'analyse ($I^2=52,9\%$; $p=0,12$).
- L'efficacité contre les cas de grippe non confirmés biologiquement a été évaluée dans 5 études cas-témoins menées lors des saisons grippales entre 2002/2003 et 2016/2017, en Italie et en Espagne. Son estimation groupée, dans la prévention des hospitalisations pour grippe et des événements de type pneumonie, était statistiquement significative à 51,3% [39,1 ; 61,1]. Les études étaient considérées comme homogènes ($I^2=0\%$; $p=0,42$).

L'efficacité relative du vaccin aTIV contre les cas de grippe non confirmés biologiquement a été évaluée dans 8 études de cohorte, en utilisant des bases de données administratives lors des saisons grippales entre 2006/2007 et 2018/2019, en Italie et aux Etats-Unis. L'hétérogénéité de ces études, jugée importante dans tous les cas, pourrait s'expliquer par des différences de bases de données (populations et caractéristiques différentes), ainsi que par les restrictions de période d'étude appliquées dans certaines études (analyses restreintes aux seules périodes de forte activité grippale dans certaines études) :

- En comparaison avec les vaccins TIV (5 études), une différence statistiquement significative a été mise en évidence, en faveur du vaccin aTIV, avec une efficacité vaccinale relative groupée de 13,9% [4,2 ; 23,5].
- En comparaison avec les vaccins QIV (4 études), une différence statistiquement significative a été mise en évidence, en faveur du vaccin aTIV, avec une efficacité vaccinale relative groupée de 13,7% [3,1 ; 24,2].

²⁷ Coleman *et al.*, Influenza and other respiratory viruses, 2021 : <https://doi.org/10.1111/irv.12871>

- En comparaison avec les vaccins TIV-HD (5 études), aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant l'efficacité vaccinale contre les cas de grippe non confirmés biologiquement (3,2% [- 2,5 ; 8,9]).

La revue de la littérature détaille également les résultats d'une étude de type essai clinique randomisé par grappes (*Cluster Randomized Trials*) menée aux Etats-Unis auprès de 823 maisons de retraite durant la saison grippale 2016/17 (12). Au total, 53 000 résidents en séjours de longue durée, âgés de 65 ans et plus ont été inclus dans l'étude. Dans cette étude, l'efficacité vaccinale relative du vaccin aTIV était significativement supérieure à celle du vaccin TIV pour les hospitalisations toutes causes (6,0% [1,0 ; 11,0]) et pour les hospitalisations faisant suite à une grippe ou à une pneumonie (21,0% [4,0 ; 35,0]). Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les hospitalisations liées à des événements respiratoires (9,0% [- 2,0 ; 19,0], ni pour les décès (-5,0% [-11,0 ; 1,0]).

Malgré une hétérogénéité importante entre les études et un niveau de preuve considéré comme faible, les données ont permis de mettre en évidence l'efficacité vaccinale relative du vaccin FLUAD (aTIV) dans la prévention des cas de grippe chez les sujets âgés de 65 ans et plus lors de différentes saisons grippales. L'efficacité absolue des vaccins aTIV est de 40,7 % [21,9 ; 54,9] pour la prévention des consultations en ambulatoire et de 58,5 % [40,7 ; 70,9] contre les hospitalisations pour grippe chez les patients âgés de 65 ans et plus. Le vaccin aTIV a été significativement plus efficace que les vaccins QIV cultivés sur œufs à dose standard et que les vaccins TIV contre les cas de grippe non confirmés biologiquement. L'efficacité des vaccins aTIV étant toutefois comparable à celle des vaccins TIV-HD.

En termes de tolérance :

Le profil de tolérance de FLUAD (aTIV) chez les adultes âgés de 65 ans et plus, a été évalué dans deux études cliniques (V118_18 et V118_20) chez 4 269 personnes ayant reçu le vaccin FLUAD aQIV au cours de ces études. Les effets indésirables locaux et systémiques induits ont été recueillis pendant 7 jours après la vaccination. Les effets indésirables non sollicités ont été recueillis pendant 21 jours après la vaccination. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pour les deux études (respectivement pour V118_18 et V118_20) chez les adultes, âgés de 65 ans et plus étaient des douleurs au site d'injection (16,3% et 31,9%), de la fatigue (10,5% et 16,0%) et des céphalées (10,8% et 12,0%).

En complément, la tolérance et la réactogénicité du vaccin FLUAD (aTIV) ont été comparées au vaccin TIV au cours de l'étude V70_27 chez 7 082 sujets. En outre, un essai randomisé a comparé la tolérance et la réactogénicité du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV-HD chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pour cette étude chez les adultes, âgés de 65 ans et plus étaient des myalgies (15%), des maux de tête (13%) et de la fatigue (13%).

Tableau 6 : Effets indésirables rapportés à la suite de la vaccination chez les adultes âgés de 50 ans et plus lors d'études cliniques et dans le cadre de la surveillance après commercialisation

Classes de système d'organes MedRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombopénie : sévère dans de très rares cas, avec taux de plaquettes $< 5000/\text{mm}^3$, lymphadénopathie
Affections du système immunitaire				Réaction allergique incluant choc anaphylactique (dans de rares cas), anaphylaxie et angioœdème

Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte d'appétit		
Affections du système nerveux	Céphalées			Encéphalomyélite, syndrome de Guillain-Barré, convulsions, névrite, névralgie, paresthésie
Affections vasculaires				Vasculite pouvant être associée à une atteinte rénale transitoire
Affections gastro-intestinales		Nausées, diarrhée	Vomissements	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Réactions cutanées généralisées incluant érythème polymorphe, érythème, urticaire, prurit ou rash non spécifique
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie ¹ , arthralgie ¹		Faiblesse musculaire
Troubles généraux et d'anomalies au site d'administration	Douleur/sensibilité au site d'injection, fatigue	Ecchymose*, frissons, érythème, induration, syndrome grippal	Fièvre ² ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ³	Gonflement étendu d'un membre vacciné durant plus d'une semaine, réaction de type cellulite au site d'injection

*Ou contusion au site d'injection. ¹ Effets indésirables rapportés comme fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$) chez les sujets âgés de 65 ans et plus. ² Effet indésirable non sollicité rapporté chez les sujets âgés de 65 ans et plus. ³ Effet indésirable rapporté comme peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

L'étude de Schmader *et al.* en 2021 est un essai clinique randomisé en double aveugle conduit au sein de plusieurs centres participant à un réseau de recherche sur la tolérance des vaccins aux Etats-Unis au cours des saisons grippales 2017/18 et 2018/19²⁸.

Les auteurs ont cherché à comparer la tolérance, la réactogénicité et les effets à court terme de la vaccination sur la qualité de vie liée à la santé, après une administration du vaccin aTIV ou TIV-HD chez des sujets âgés de 65 ans et plus. Le critère principal de jugement était la comparaison des proportions de sujets présentant une douleur au site d'injection d'intensité modérée à sévère. La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'IC 95 % ne dépassait pas 5 %.

Au total, 757 sujets ont été inclus dans l'étude : 378 ont reçus le vaccin aTIV et 379 le vaccin TIV-HD. Pour le vaccin aTIV, la proportion de sujets avec une douleur modérée à sévère au site d'injection, ainsi que les autres types d'effets indésirables sollicités modérés à sévères (locaux : gonflement, rougeur, douleur de l'épaule du côté de la vaccination ; ou systémiques : malaise, myalgie, céphalée, nausée, diarrhée, tremblements, fièvre) ont montré des résultats non inférieurs par rapport au vaccin TIV-HD.

Le profil de tolérance est globalement similaire entre le vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV-HD, la non-infériorité du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV-HD ayant été démontré pour la plupart des événements locaux et systémiques modérés à sévères retrouvés.

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) de FLUAD aQIV (version de février 2021) n'a identifié aucun risque important ou potentiel, ni aucune information manquante. L'analyse des données issues du PSUR (*Periodic Safety Update Report*) n'a révélé aucun nouveau signal de sécurité.

Dans sa précédente recommandation de 2021 sur le vaccin FLUAD TETRA, la HAS précisait que le vaccin FLUAD aTIV présente un profil de tolérance acceptable et comparable à celui de FLUAD TETRA (aQIV), ainsi qu'à un vaccin TIV-HD.

²⁸ Schmader *et al.*, JAMA Network, 2021 : 10.1001/jamanetworkopen.2020.31266

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 adjuvants ;

- 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 FLUAD par rapport aux vaccins dose standard et son positionnement par rapport à EFLUELDA.

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 adjuvantés versus SD (quadrivalents et trivalents) 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 le laboratoire. Les publications prises en compte dans la présente évaluation sont donc :

- Une revue systématique avec méta-analyse incluant 48 études réalisée par O Murchu *et al.*²⁹, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale, l'efficacité vaccinale en vie réelle et la tolérance du vaccin grippale adjuvanté (trivalent et quadrivalent) chez les adultes de 18 ans et plus contre les cas de grippe confirmées en laboratoires.
- La revue systématique de l'ECDC³⁰. En avril 2024, l'ECDC a publié une mise à jour d'une revue systématique initialement réalisée en 2020 sur l'efficacité (ajout de 7 études cas-témoin et une étude à « test négatif »), l'efficacité 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. La recherche bibliographique s'étendait du 1er janvier 2020 au 24 juillet 2023.
- Une revue systématique avec méta-analyse, réalisée par Coleman *et al.*³¹, incluant 21 études (dont 16 retenues pour l'analyse quantitative) dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale en vie réelle du vaccin grippale adjuvanté (trivalent et quadrivalent) chez les adultes de plus de 65 ans.
- Une revue systématique incluant 9 études réalisée par Gärtner *et al.*³², dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale, l'efficacité vaccinale en vie réelle du vaccin grippale adjuvanté (trivalent et quadrivalent) comparativement aux vaccins non adjuvantés SD et HD chez les adultes de plus de 65 ans.

²⁹ O Murchu E, Comber L, Jordan K, Hawkshaw S, Marshall L, O'Neill M, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of MF59(®) adjuvanted seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥18 years of age. *Rev Med Virol* 2023;33(3):e2329. <http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2329>

³⁰ 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>

³¹ Coleman BL, Sanderson R, Haag MD, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2021;15(6):813-23. <http://dx.doi.org/10.1111/irv.12871>

³² Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, Kwetkat A, Beier D, Schmidt KJ, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective: a systematic review of recently published literature on real-world data. *Vaccine* 2022;40(22):2999-3008. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.04.019>

- Un essai clinique pragmatique en cluster, réalisé par Gravenstein *et al.*³³, sur une saison de grippe dont l'objectif était d'évaluer la réduction du risque d'épidémie de grippe dans des maisons de retraites aux Etats-Unis du vaccin adjuvanté trivalent par rapport au vaccin non-adjuvanté trivalent SD.
- Une étude de cohorte rétrospective, réalisée par Levin *et al.*³⁴, sur deux saisons vaccinales dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale relative du vaccin adjuvanté trivalent par rapport au vaccin non adjuvanté quadrivalent sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour cause respiratoire ou cardio-respiratoire.
- Une étude de cohorte rétrospective, réalisée par Imran *et al.*³⁵, sur une saison vaccinale dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin adjuvanté trivalent par rapport aux vaccins non-adjuvanté quadrivalent SD sur la réduction du nombre de consultations sur différentes modalités de séjour (ambulatoire et hospitalier).
- Une étude de cohorte rétrospective, réalisée par Boikos *et al.*³⁶, sur trois saisons grippales, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité vaccinale du vaccin adjuvanté trivalent par rapport au vaccin non-adjuvanté quadrivalent SD sur la réduction du nombre de consultations liées à la grippe.
- Une étude cas-témoin à test négatif (« test negative design »), réalisée par Pott *et al.*³⁷, incluant trois saisons grippales au Canada évaluant l'efficacité relative en vie réelle des vaccins adjuvantés trivalents comparativement aux vaccins non adjuvantés trivalents chez des patients à partir d'une base de données recensant les individus de 16 ans et plus admis en hospitalisation conventionnelle ou en soins intensifs pour une insuffisance respiratoire aiguë.
- Une étude cas-témoin à test négatif (« test negative design »), réalisée par Domnich *et al.*³⁸, en Italie, évaluant l'efficacité relative en vie réelle des vaccins adjuvantés trivalents comparativement aux vaccins non-adjuvantés SD sur la réduction du nombre d'hospitalisations pour infection respiratoire aiguë sévère chez des individus de 65 ans et plus avec test naso/oro-pharyngé et confirmation RT-PCR.
- Une étude rétrospective réalisée par Amaral de Avila Machado *et al.*³⁹, à partir d'une base de données incluant six saisons grippales et comparant l'efficacité en vie réelle des vaccins grippaux (dont les vaccins adjuvantés trivalents) chez des patients de plus de 65 ans et plus sur la réduction du nombre d'hospitalisation et de passage aux urgences pour grippe (diagnostic principal ou secondaire) d'une part ou pneumonie d'autre part.

³³ Gravenstein S, McConeghy KW, Saade E, Davidson HE, Canaday DH, Han L, et al. Adjuvanted influenza vaccine and influenza outbreaks in US nursing homes: results from a pragmatic cluster-randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2021;73(11):e4229-e36. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1916>

³⁴ Levin MJ, Divino V, Postma MJ, Pelton SI, Zhou Z, DeKoven M, et al. A clinical and economic assessment of adjuvanted trivalent versus standard egg-derived quadrivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 and 2019-20 influenza seasons. *Expert Rev Vaccines* 2024;23(1):124-36. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2023.2293237>

³⁵ Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, et al. Relative effectiveness of MF59 adjuvanted trivalent influenza vaccine vs nonadjuvanted vaccines during the 2019-2020 influenza season. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(5):ofac167. <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac167>

³⁶ 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>

³⁷ Pott H, Andrew MK, Shaffelburg Z, Nichols MK, Ye L, ElSherif M, et al. Vaccine effectiveness of non-adjuvanted and adjuvanted trivalent inactivated influenza vaccines in the prevention of influenza-related hospitalization in older adults: a pooled analysis from the Serious Outcomes Surveillance (SOS) Network of the Canadian Immunization Research Network (CIRN). *Vaccine* 2023;41(42):6359-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.08.070>

³⁸ Domnich A, Icardi G, Panatto D, Scarpaleggia M, Trombetta CS, Ogliastro M, et al. Influenza epidemiology and vaccine effectiveness during the 2023/2024 season in Italy: a test-negative case-control study. *Int J Infect Dis* 2024;147:107202. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107202>

³⁹ Amaral de Avila Machado M, Moura CS, Abrahamowicz M, Ward BJ, Pilote L, Bernatsky S. Relative effectiveness of influenza vaccines in elderly persons in the United States, 2012/2013-2017/2018 seasons. *NPJ Vaccines* 2021;6:108. <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-021-00373-w>

- Une étude cas-témoin nichée dans une cohorte, réalisée par Lapi *et al.*⁴⁰, incluant 18 saisons grippales et évaluant l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés trivalents comparative-ment aux vaccins non adjuvantés SD sur la réduction des hospitalisations toutes causes.

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

L'efficacité vaccinale relative, des vaccins adjuvantés 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) n'a pas été rapportée dans aucune des études susmentionnées.

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 adjuvantés comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents), sur la réduction du nombre d'hospitalisations (toutes causes, pour causes respiratoires ou pour grippes biologiquement confirmées) est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les hospitalisations

Publication	EVr des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard
Levin <i>et al.</i>, 2024³⁴	Hospitalisations pour causes respiratoires Saison 2018–19 : EVr = 8,9% ; IC 95% [6,5 ; 11,2] Saison 2019–20 : EVr = 10,1 ; IC 95% [7,1 ; 13,0]
Pott <i>et al.</i>, 2023³⁷	Hospitalisations pour grippe confirmée en laboratoire OR = 0,86 IC 95% [0,71 ; 1,04] – Non significatif
Coleman <i>et al.</i>, 2021³¹	Hospitalisations et passages aux urgences pour grippe (ce critère a été rapporté dans 2 études incluses dans la revue systématique) versus TIV SD : Izurieta <i>et al.</i> EVr = 3,6% ; IC 95% [0,7 ; 6,4], Pelton <i>et al.</i> EVr = 11,2% ; IC 95% [2,3 ; 19,4] versus QIV SD : Izurieta <i>et al.</i> EVr = 3,9% ; IC 95% [1,4 ; 6,3], Pelton <i>et al.</i> EVr = 8,6% ; IC 95% [1,2 ; 15,6]
Domnich <i>et al.</i>, 2024	Infections respiratoires sévères aiguës diagnostiquées en milieu hospitalier confirmées en laboratoire versus QIV SD : EVr = 59,2% IC 95%, [14,6 ; 80,5]
Imran <i>et al.</i>, 2022³⁵	Hospitalisations pour grippe versus QIV SD : EVr = 13,4% IC 95%, [5,1 ; 21,1]
Gärtner <i>et al.</i>, 2022³²	Hospitalisations et passages aux urgences pour grippe versus QIV SD : Izurieta, Lu <i>et al.</i> EVr = 8,2% IC 95% [4,2 ; 12]
Amaral de Avila Machado <i>et al.</i>, 2021³⁹	Hospitalisations et passages aux urgences pour grippe versus TIV SD : aHR = 0,88 IC 95%, [0,67 ; 1,15] versus QIV SD : aHR = 0,90 IC 95%, [0,69 ; 1,15]
Lapi <i>et al.</i>, 2022⁴⁰	Hospitalisations toutes causes OR 0,88 ; IC 95% [0,80–0,97]

⁴⁰ Lapi F, Domnich A, Marconi E, Rossi A, Cricelli C. Adjuvanted versus non-adjuvanted standard-dose influenza vaccines in preventing all-cause hospitalizations in the elderly: a cohort study with nested case-control analyses over 18 influenza seasons. *Expert Rev Vaccines* 2022;21(11):1647-53. <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2022.2115362>

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

L'efficacité vaccinale relative, des vaccins adjuvantés 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 dans 3 publications. Dans ces études, les hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère et sont décrits au paragraphe précédent.

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

L'efficacité vaccinale relative, des vaccins adjuvantés comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents), sur la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre les cas de grippe confirmée en laboratoire

Publication	EVr des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard
O Murchu et al., 2023²⁹	versus TIV SD : Van Buynder 42%, IC 95% [-8 ; 69] ; Mira-Iglesias 19%, IC 95% [-10 ; 41] versus QIV SD : Pebody_b 16%, IC 95% [-176 ; 75] ; Bellino_a -1%, IC 95% [-122 ; 58] versus TIV/QIV : Pebody_a 30% IC 95% [-83 ; 73]
Gravenstein et al., 2021³³	OR : 0,76, IC 95% [0,56 ; 1,02]

TIV-SD : vaccin inactivé trivalent à dose standard ; QIV-SD : vaccin inactivé quadrivalent à dose standard

Dans la revue systématique effectuée par l'ECDC³⁰, sept études ont été incluses, rapportant un total de 13 estimations de l'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparée aux vaccins à dose standard. Les résultats étaient très hétérogènes et s'échelonnaient de -30 à 88 %, avec seulement deux estimations statistiquement significatives. Compte tenu de l'hétérogénéité, aucune méta-analyse n'a été réalisée.

Tableau 9 : Efficacité vaccinale relative (rVE) des vaccins adjuvantés MF59 vs vaccins dose standard contre les cas de grippe confirmée en laboratoire selon la revue de l'ECDC (87)

Study	Study design	rVE	95% CI	Season
All strains				
Van Buynder 2013	NRSI	42%	-8 to 69%	2011–2012
Mira-Iglesias 2019	NRSI	19%	-10 to 41%	2017–2018
Pebody 2020a	NRSI	30%	-83 to 73%	2018–2019
Pebody 2020b	NRSI	16%	-176 to 75%	2018–2019
Bellino 2019a	NRSI	-1%	-122 to 59%	2018–2019
A (H1N1)				
Mira-Iglesias 2019	NRSI	-3%	-126 to 53%	2017–2018
Pebody 2020a	NRSI	3%	-358 to 79%	2018–2019
A (H3N2)				
Rondy 2017b	NRSI	88%	51 to 100%	2015–2016
Rondy 2017a	NRSI	-30%	-146 to 31%	2016–2017
Mira-Iglesias 2019	NRSI	20%	-17 to 46%	2017–2018
Pebody 2020a	NRSI	43%	-134 to 86%	2018–2019
B				
Rondy 2017b	NRSI	87%	30 to 100%	2015–2016
Mira-Iglesias 2019	NRSI	6%	-58 to 44%	2017–2018

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 adjuvanté comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents), sur la réduction du nombre de cas de grippe non confirmée en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal est rapportée dans le tableau suivant :

Tableau 10 : Efficacité vaccinale relative (EVR) des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard contre de syndromes grippaux ou cas de grippe non confirmée ou consultations pour syndrome grippal

Publication	EVR des vaccins adjuvantés vs vaccins dose standard
O Murchu <i>et al.</i>, 2023²⁹	Ce critère a été rapporté dans une étude incluse dans la revue systématique Saison 98-99 : versus TIV SD : Iob <i>et al.</i> 76% IC 95% [59–97]
Imran <i>et al.</i>, 2022³⁵	Consultation pour grippe 27,5% IC 95% [24,4–30,5]
Boikos <i>et al.</i>, 2022³⁶	Consultation pour grippe Saison 2017-18 : 20,8% IC 95% [18,4–23,2] Saison 2018-19 : 26% IC 95% [23,4–28,6] Saison 2019-20 : 27.5% IC 95% [24,4–30,5]
Gravenstein <i>et al.</i>, 2021³³	RR : 0.75 IC 95% [0.57–0.99]

TIV-SD : vaccin inactivé trivalent à dose standard ; QIV-SD : vaccin inactivé quadrivalent à dose standard

Efficacité relative sur la réduction du taux de déclin fonctionnel

L'étude (McConeghy et al. 2021) incluse dans la revue de Gärtner et al.³², rapporte une différence non significative du score ADL (Activities of Daily Living) de -4% [-35 ; 19]) chez les patients ayant reçu un vaccin adjuvanté trivalent comparativement au vaccin trivalent SD.

3.3.2.2 Synthèse des estimations de l'efficacité vaccinale relative du vaccin adjuvanté versus vaccin inactivé à dose standard (trivalents ou quadrivalents)

L'efficacité vaccinale relative des vaccins adjuvantés comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) a été évaluée dans 4 revues systématiques, 1 essai clinique pragmatique en cluster et 7 études observationnelles. 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 :

- Il n'a pas été retrouvé d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès.
- Sur le deuxième critère de jugement à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations (bien que la définition de ce critère soit hétérogène), les résultats sont en faveur d'une efficacité vaccinale relative supérieure du vaccin adjuvanté comparativement au vaccin SD.
- Sur le troisième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences, l'efficacité vaccinale relative a été évaluée dans 3 publications. Dans ces études, les hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère. Les estimations étaient soit non significatives, soit de faible taille d'effet.
- Sur le quatrième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, aucune étude ne rapporte de résultats significatifs.
- Sur le cinquième critère de jugement à savoir le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal, l'efficacité vaccinale relative est de l'ordre de 25% (Imran *et al.*, Boikos *et al.*, Gravenstein *et al.*).
- Sur le sixième critère de jugement à savoir le taux de déclin fonctionnel, seule une étude rapporte une différence non significative du score ADL (*Activities of Daily Living*).

Parmi les études présentées ci-dessus, il faut noter que seules trois études (revue systématique de l'ECDC, l'étude de O Murchu *et al.* et Amaral de Avila Machado *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.

Au total, les données disponibles sont très hétérogènes (en matière de population (sujets hospitalisés/non, institutionnalisés/non), de schéma, de comparateur (vaccins trivalents, quadrivalents), de saison grippale (allant de 1998 à 2020). Si cette hétérogénéité est une qualité en matière de validité externe – notamment pour les études utilisant des données en vie réelle – elle limite aussi la validité interne des estimations issues des méta-analyses. De plus, elle conduit à des estimations par comparateur et par critère de jugement qui reposent sur un petit nombre d'études parfois de faible qualité, le tout aboutissant possiblement à des biais d'estimation de l'efficacité vaccinale.

Les tailles d'effet relatives restent faibles comparativement aux vaccins sans adjuvant à dose standard (de l'ordre de 25% contre les cas de grippe non confirmée et 15% contre les hospitalisations).

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., 2022⁴¹: **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., 2022³⁶: 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., 2024⁴²: 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., 2024⁴³: **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., 2024⁴⁴ : 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.

⁴¹ 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>

⁴² Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Lopez-Gonzalez L, Dean A, Bonafede M, et al. Relative effectiveness of the MF59®-adjuvanted influenza vaccine versus high-dose and non-adjuvanted influenza vaccines in preventing cardiorespiratory hospitalizations during the 2019-2020 US influenza season. *Influenza Other Respir Viruses* 2024;18(4):e13288.

⁴³ 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>

⁴⁴ 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 11 : 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, 2022⁴¹ – 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 co- horte 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 ur- gences 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., 2024³⁶ – 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 épidé- mique
Imran et al., 2024⁴² – 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., 2024⁴³ – 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 ur- gences/hospitalisa- tion,	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., 2024⁴⁴ – 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

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

→ Études cliniques interventionnelles

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans l'indication revendiquée (65 ans et plus)		
Essais cliniques		
Randomized, Observer-blind, Multi-center Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of an MF59-Adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Influenza Vaccine Compared to QIVe (V118_24) NCT06087640	Etude clinique de Phase 3/3b, randomisée, évaluant l'efficacité du vaccin Fluad quadrivalent et d'un vaccin quadrivalent non-adjuvanté dans la prévention de la grippe Nombre de patients (65 ans et + uniquement) attendus : 35 800, randomisés dans 2 groupes Groupe 1 : Fluad quadrivalent Groupe 2 : vaccin quadrivalent non-adjuvanté	Décembre 2026
A pragmatic randomized observational study comparing the effectiveness of aQIV and QIV HD at KPNC during the 2023/24 and 2024/25 influenza seasons. NCT06029933	Etude observationnelle, de cohorte menée aux Etats-Unis, évaluant l'efficacité du vaccin Fluad et du vaccin Fluzone à haute dose dans la prévention de la grippe Nombre de patients (65 ans et + uniquement) attendus : 960 000, randomisés dans 2 groupes Groupe 1 : Fluad quadrivalent Groupe 2 : vaccin quadrivalent haute dose	Mai 2026
V118-25	Etude de Phase 4 menée en Corée du Sud évaluant la sécurité de l'administration de Fluad quadrivalent chez les personnes âgées de 65 ans et plus, 21 jours après la vaccination	A déterminer

Randomized, Stratified, Observer-Blind Clinical Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of the MF59-Adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (aQIVc) V200_10, USA NCT04576702	Etude de Phase 2, randomisée, évaluant la sécurité et l'immunogénicité du vaccin expérimental adjuvanté MF59 inactivé quadrivalent Nombre de patients (65 ans et + uniquement) attendus : 480, randomisés dans 4 groupes Groupe 1 : Vaccin de l'étude : quadrivalent MF59 adjuvanté, produit sur culture cellulaire Groupe 2 : vaccin non adjuvanté quadrivalent produit sur culture cellulaire Groupe 3 : vaccin adjuvanté MF59 quadrivalent produit sur œuf (Fluad quadrivalent) Groupe 4 : vaccin recombinant quadrivalent Chaque participant recevra une dose de vaccin et sera suivi pendant les 6 mois suivant l'injection	En cours d'analyse
Randomized, Observer blind, Antigen and Adjuvant Dose-Ranging Clinical Study to Evaluate Safety and Immunogenicity of Different Formulations of MF59-adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (aQIVc) V201_01 NCT04782323	Etude de Phase 2 évaluant l'immunogénicité et la sécurité de différentes formulations du vaccins adjuvanté MF59 inactivé quadrivalent chez les personnes âgées de 50 ans et + vs Fluad quadrivalent Nombre de patients (50 ans et +) attendus : 839, randomisés dans 8 groupes	Fin 2024
Randomized, Observer-blind, Clinical Study to Evaluate Safety and Tolerability of 4 Different Formulations of the MF59-adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (aQIVc) and of the Non-adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (QIVc) versus the Japanese Licensed Non-adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine V201_07 NTC05501561	Etude de Phase 2 évaluant l'immunogénicité et la sécurité de différentes formulations du vaccins adjuvanté MF59 inactivé quadrivalent chez les personnes âgées de 50 ans et + vs un vaccin non adjuvanté quadrivalent Nombre de patients (50 ans et +) attendus : 1000, randomisés dans 4 groupes	Fin 2024
The Celljuvant Study: Randomized, Observer-blind, Clinical Study to Evaluate Immunogenicity, Safety and Tolerability of the MF59-adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (aQIVc, 45,2) vs. aQIV and QIVr V201_03 NCT06015282	Etude de Phase 3 évaluant l'immunogénicité et la sécurité du vaccin adjuvanté MF59 quadrivalent produit sur culture cellulaire chez des personnes âgées de 50 ans et +, avec ou sans comorbidités augmentant le risque de complications liées à la grippe Nombre de patients (50 ans et +) attendus : 7741, randomisés dans 3 groupes Groupe 1 : vaccin de l'étude adjuvanté MF59 quadrivalent produit sur culture cellulaire Groupe 2 et 3 : vaccins quadrivalents non adjuvantés autorisés sur le marché	2025
Randomized, Observer-blind, Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of the MF59-adjuvanted Quadrivalent Subunit Inactivated Cell-derived Influenza Vaccine (aQIVc) vs QIV HD V201_05	Etude évaluant l'efficacité, la sécurité et la tolérance du vaccin MF59 adjuvanté quadrivalent produit sur culture cellulaire vs un vaccin quadrivalent haute dose, chez les personnes âgées de 65 ans et + Débutera en 2025/2026	A confirmer

→ Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans une population à risque de complications		
V118_66RWE	Etude en vie réelle comparant l'efficacité de Fludax vs un vaccin quadrivalent haute dose dans la prévention de la grippe (confirmée en laboratoire) lors des saisons 2022-2023 et 2023-2024 aux Etats-Unis.	Fin 2024
V70_77RWE	Etude en vie réelle évaluant l'efficacité de Fludax® (aTIV) vs. un vaccin trivalent à haute dose dans la prévention des hospitalisations liées la grippe (confirmée en laboratoire) pendant les saisons 2017-2018 à 2019-2020, chez les personnes âgées de 65 ans et plus.	Fin 2024
V118_81RWE	Etude en vie réelle évaluant l'efficacité relative de Fludax quadrivalent vs un vaccin quadrivalent haute dose dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus	2026

→ Etudes médico-économiques

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans l'indication revendiquée (65 ans et plus)		
Cost-Effectiveness of adjuvanted quadrivalent influenza vaccine for adults over 50yrs in Spain.	Etude de coût-efficacité (évaluation économique complète)	Juin 2024
Cost-effectiveness of adjuvanted quadrivalent influenza vaccine for adults over 65yrs in Argentina.	Etude de coût-efficacité (évaluation économique complète)	Juin 2024
Cost-effectiveness of adjuvanted quadrivalent influenza vaccine for adults over 65yrs in South Korea.	Etude de coût-efficacité (évaluation économique complète)	Décembre 2024
Cost-Effectiveness of Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine for Adults over 65 in France	Etude de coût-efficacité (évaluation économique complète)	Mai 2024

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Dans une population à risque de complications		
V70_78RWE	Etude en vie réelle évaluant l'efficacité de Fludax® (aTIV) vs un vaccin quadrivalent chez les patients à risque de complications ou présentant une faible réponse immunitaire pendant la saison 2019-2020 aux Etats-Unis	Fin 2024
V70_69RWE	Etude en vie réelle évaluant l'efficacité de Fludax® (aTIV) vs des vaccins haute dose (trivalent ou quadrivalent) dans une population de personnes âgées présentant des facteurs de risque de complications ou présentant une faible réponse immunitaire pendant la saison 2019-2020 aux Etats-Unis	Fin 2024

4. Discussion

Le vaccin FLUAD, nouvellement autorisé dans sa forme trivalente en tant que **vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, suspension injectable en seringue préremplie**, est indiqué dans la prévention de la grippe, en particulier chez les sujets présentant un risque élevé de complications associées. FLUAD est indiqué chez l'adulte à partir de 50 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 2024⁴⁵, 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 2020⁴⁶. 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.**

À la suite à l'actualisation des recommandations HAS relatives au vaccin FLUAD 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 adjuvantés comparée aux vaccins à dose standard (trivalents ou quadrivalents) a été évaluée dans 4 revues systématiques, 1 essai clinique pragmatique en cluster et 7 études observationnelles. 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 :

- Il n'a pas été retrouvé d'estimation de l'efficacité vaccinale relative pour les décès.
- Sur le deuxième critère de jugement à savoir la réduction du nombre d'hospitalisations (bien que la définition de ce critère soit hétérogène), les résultats sont en faveur d'une efficacité vaccinale relative supérieure du vaccin adjuvanté comparativement au vaccin SD.
- Sur le troisième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de passages aux urgences, l'efficacité vaccinale relative a été évaluée dans 3 publications. Dans ces études, les hospitalisations et passages aux urgences étaient groupés dans un même critère. Les estimations étaient soit non significatives, soit de faible taille d'effet.
- Sur le quatrième critère de jugement à savoir la réduction du nombre de cas de grippe confirmés en laboratoire, aucune étude ne rapporte de résultats significatifs.
- Sur le cinquième critère de jugement à savoir le nombre de cas de grippe non confirmés en laboratoire ou consultations pour syndrome grippal, l'efficacité vaccinale relative est de l'ordre de 25% (Imran *et al.*, Boikos *et al.*, Gravenstein *et al.*).
- Sur le sixième critère de jugement à savoir le taux de déclin fonctionnel, seule une étude rapporte une différence non significative du score ADL (*Activities of Daily Living*).

Parmi les études présentées ci-dessus, il faut noter que seules trois études (revue systématique de l'ECDC, l'étude de O Murchu *et al.* et Amaral de Avila Machado *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.

Au total, les données disponibles sont très hétérogènes (en matière de population (sujets hospitalisés/non, institutionnalisés/non), de schéma, de comparateur (vaccins trivalents,

⁴⁵ [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](#)

⁴⁶ [EU recommendations for 2024/2025 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency \(EMA\)](#)

quadrivalents), de saison grippale (allant de 1998 à 2020). Si cette hétérogénéité est une qualité en matière de validité externe – notamment pour les études utilisant des données en vie réelle – elle limite aussi la validité interne des estimations issues des méta-analyses. De plus, elle conduit à des estimations par comparateur et par critère de jugement qui reposent sur un petit nombre d'études parfois de faible qualité, le tout aboutissant possiblement à des biais d'estimation de l'efficacité vaccinale.

Les tailles d'effet relatives restent faibles comparativement aux vaccins sans adjuvant à dose standard (de l'ordre de 25% contre les cas de grippe non confirmée et 15% contre les hospitalisations).

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 de FLUAD sur la morbi-mortalité, au même titre que sa forme tétravalente et les autres vaccins disponibles contre la grippe.
- En conséquence, FLUAD 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 FLUAD 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 FLUAD 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 FLUAD TETRA **sont valables pour le vaccin FLUAD**.

Il est à noter, qu'à date, l'AMM du vaccin quadrivalent FLUAD 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 FLUAD 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 FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) 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,

FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) 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 FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) 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 FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant) 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 adjuvantés 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 25% concernant la diminution de cas de grippe non 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 haute dose EFLUELDA (vaccin antigrippal trivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 µg HA/souche),
- de l'intérêt supposé d'un vaccin antigrippal trivalent adjuvanté du fait de l'immunosénescence pouvant influencer la réponse vaccinale chez les personnes de 65 ans et plus,

la Commission considère que FLUAD (vaccin trivalent antigrippal, inactivé, antigènes de surface, avec adjuvant) 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 de FLUAD TETRA (vaccin antigrippal quadrivalent, antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant), 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 01/12/2021).

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 FLUAD : Transition du vaccin antigrippal FLUAD, 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](#)