



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS

Vaccin antigrippal EFLUELDA

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

Validé par le Collège le 6 février 2025

Descriptif de la publication

Titre	Vaccin antigrippal EFLUELDA Transition du vaccin antigrippal EFLUELDA, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière
Méthode de travail	AVIS
Objectif(s)	Évaluation de l'intégration du vaccin EFLUELDA sous forme trivalente à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière
Cibles concernées	Immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus, en prévention de la grippe
Demandeur	Laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
Promoteur(s)	Haute Autorité de Santé (HAS)
Pilotage du projet	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV)
Auteurs	Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Frédérique D'HERBE (Adjointe à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)
Validation	
Actualisation	
Autres formats	

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

Haute Autorité de Santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de Santé – février 2025

Sommaire

Introduction	4
1. Historique réglementaire du vaccin EFLUELDA QIV-HD	6
2. Vaccin EFLUELDA TIV-HD	8
Conclusion	21
Table des annexes	22
Remerciements	25
Abréviations et acronymes	26

Introduction

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière s'effectue dans le cadre de la campagne de vaccination dont les dates sont fixées par le Ministère en charge de la Santé et de l'Accès aux soins, et varient selon les territoires. La campagne de vaccination antigrippale pour la France métropolitaine, les départements-régions d'outre-mer des Amériques (Martinique, Guadeloupe, Guyane) est celle de l'hémisphère Nord et démarre en octobre. Mayotte est également incluse dans l'hémisphère Nord avec une saison de vaccination initiée précocement, au mois de septembre. La campagne de vaccination antigrippale pour la Réunion est calquée sur celle de l'hémisphère Sud et est initiée au mois d'avril¹.

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

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024², l'Agence Européenne du Médicament (EMA) recommande que la souche grippale de la lignée B/Yamagata soit retirée des vaccins vivants atténués contre la grippe, idéalement pour la saison grippale 2024/2025, pour cause de non-détection de circulation de cette souche du virus depuis mars 2020³. Pour tous les autres vaccins antigrippaux (vaccins inactivés, recombinants), l'objectif est d'achever la transition vers les formulations trivalentes pour la saison 2025/2026. **Ainsi, les nouveaux vaccins antigrippaux, dans leur forme trivalente, devront être intégrés à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière pour la campagne hivernale 2025/2026, afin de remplacer leurs homologues actuels quadrivalents.**

Dans son courrier de dépôt initial en date du 25 juin 2024, complété le **14 novembre 2024**, le laboratoire **SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**, titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du vaccin **EFLUELDA** trivalent haute dose, demande à la HAS une évaluation de la place du vaccin **EFLUELDA** dans la stratégie de prévention de la grippe saisonnière.

De plus, dans son dossier déposé auprès de la Commission Technique des Vaccinations (CTV), le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE sollicite la révision de la stratégie de prévention de la grippe saisonnière, afin que le vaccin EFLUELDA **puisse être recommandé en première intention par rapport aux vaccins grippaux à dose standard, chez les sujets de 60 ans et plus, pour lesquels la vaccination est recommandée (c'est-à-dire la population âgée de 60 à 64 ans, dite « à risque » et en population générale à partir de 65 ans).**

Dans le présent avis, seule l'évaluation de l'intégration du vaccin antigrippal EFLUELDA, à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie sera traitée (remplacement du vaccin EFLUELDA TETRA par le vaccin EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe pour les futures campagnes de vaccination).

Cet avis ne présage donc pas de l'évaluation des nouvelles données cliniques transmises par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE quant à la demande d'élaboration de recommandation préférentielle chez la population âgée de 60 à 64 ans, dite « à risque » et en population générale à partir de 65 ans.

¹ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales [calendrier_vaccinal_dec2024.pdf](#)

² [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season](#) & [Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024 southern hemisphere influenza season](#)

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

Il est à noter, qu'à date, bien que disposant d'une recommandation chez les personnes âgées de plus de 65 ans, EFLUELDA TETRA n'est actuellement pas commercialisé en France¹.

L'objectif du présent rapport est d'acter la transition du vaccin EFLUELDA TETRA, de sa forme quadrivalente actuelle (EFLUELDA TETRA) à une forme trivalente (EFLUELDA) dans le cadre des futures campagnes de vaccination contre la grippe saisonnière en France, et d'acter l'intégration du nouveau vaccin EFLUELDA* à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie.

* Par souci de facilité de lecture, le vaccin EFLUELDA trivalent haute-dose sera nommé EFLUELDA TIV-HD et EFLUELDA TETRA sera nommé EFLUELDA QIV-HD.

1. Historique réglementaire du vaccin EFLUELDA QIV-HD

Positionnement actuel du vaccin EFLUELDA QIV-HD à la stratégie vaccinale établie

Le vaccin EFLUELDA QIV-HD (également appelé FLUZONE HIGH-DOSE QUADRIVALENT) est un vaccin antigrippal quadrivalent (QIV), à haute dose (HD), inactivé, à virion fragmenté. Il a obtenu une AMM octroyée en 2020 et dans de nombreux pays à l'international (Etats Unis, Canada, Australie, Royaume-Uni) dans lesquels il est aujourd'hui commercialisé (tableau 1).

EFLUELDA QIV-HD, **suspension injectable en seringue préremplie**, est un vaccin antigrippal **quadrivalent inactivé à virion fragmenté**, commercialisé par le laboratoire pharmaceutique **SANOFI WINTHROP INDUSTRIE**. D'après son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), il est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus, en prévention de la grippe⁴. Il se distingue des vaccins à dose standard (DS) par sa composition 4 fois plus dosée en antigènes, puisqu'il contient 60 µg d'hémagglutinine (HA) par souche virale au lieu de 15 µg pour les vaccins DS.

Tableau 1 : Historique de l'AMM du vaccin EFLUELDA QIV-HD

QIV/TIV	Composition pour une dose de 0,7 mL		Date de l'autorisation	Etat de l'autorisation
EFLUELDA TETRA, vaccin grippal inactivé à virion fragmenté, injectable (QIV-HD)	60 µg HA / souche	2 souches A + 2 souches B	14/04/2020	Active

Dans son RCP, mis à jour le 1^{er} janvier 2025, il est indiqué que le vaccin EFLUELDA QIV-HD est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à celle de l'UE pour la saison 2024/2025.

EFLUELDA QIV-HD a déjà fait l'objet d'une recommandation vaccinale par la HAS en mai 2020, suite à l'obtention de son AMM le 14 avril 2020, dans le cadre de la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus⁵.

L'AMM d'EFLUELDA TETRA a par la suite été étendue aux personnes âgées de 60 ans et plus, le 2 mars 2021.

Dans la recommandation de mai 2020, la HAS a conclu en estimant que le vaccin EFLUELDA QIV-HD peut être utilisé, **au même titre que les autres vaccins antigrippaux**, à partir de l'âge de 65 ans. En effet, si le bénéfice additionnel d'EFLUELDA QIV-HD sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées est reconnu par rapport aux vaccins trivalent (TIV)-DS, ce bénéfice reste cependant modeste. Par ailleurs, en l'absence de données comparatives, il n'a pas été possible d'évaluer l'efficacité clinique d'EFLUELDA QIV-HD par rapport aux autres vaccins QIV actuellement disponibles en France ; ni d'évaluer le ratio coût-efficacité d'une vaccination par EFLUELDA QIV-HD chez les plus de 65 ans comparé aux vaccins QIV à partir d'un modèle indépendant. À cette occasion la HAS a regretté l'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité clinique de QIV-HD par rapport aux autres vaccins quadrivalents disponibles en France, données nécessaires pour justifier une recommandation particulière de ce vaccin.

⁴ agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67823603&typedoc=R&ref=R0421660.htm

⁵ [RECO Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination](#)

Bien que recommandé dans la stratégie vaccinale contre la grippe et que l'AMM soit active à ce jour, il est précisé que le vaccin EFLUELDA QIV-HD n'est pas disponible en France, pour la saison 2024/2025⁶.

Le vaccin antigrippal EFLUELDA QIV-HD a fait l'objet de précédentes recommandations vaccinales par la Haute Autorité de Santé (HAS) :

- Avis n°2020.0041/AC/SEESP du 23 juillet 2020 du collège de la HAS relatif à la place du vaccin FLUZONE* HD quadrivalent en cas de tension d'approvisionnement des vaccins antigrippaux disponibles lors de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière 2020/2021⁷ ;
- « Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA/souche EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie » ; avis de la Commission de la Transparence (CT) du 24 juin 2020⁸ ;
- « Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus » ; recommandation validée par le collège de la HAS le 20 mai 2020⁹ ;
- Avis du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) relatif à la vaccination des personnes âgées du 11 mars 2016¹⁰.

⁶ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales [calendrier_vaccinal_dec2024.pdf](#)

⁷ [HAS - AC 2020_0041 AVIS VACCIN FLUZONE GRIPPE SAISONNIERE CD 2020_07_23 VD](#)

⁸ [HAS - Avis de la commission de la transparence : vaccin EFLUELDA](#)

⁹ [HAS - Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination](#)

¹⁰ [Vaccination des personnes âgées](#)

2. Vaccin EFLUELDA TIV-HD

Le vaccin antigrippal EFLUELDA TIV-HD (vaccin antigrippal trivalent à haute dose) est un **vaccin injectable contre la grippe saisonnière, inactivé, à virion fragmenté**, contenant trois souches de virus grippal : deux souches de type A (H1N1 et H3N2) et une souche de type B (appartenant à la lignée Victoria). Le vaccin EFLUELDA TIV-HD est produit sur œufs embryonnés.

EFLUELDA TIV-HD a obtenu une AMM aux Etats-Unis et au Canada en 2010, puis en Australie, au Brésil et au Royaume-Uni par la suite, sous le nom commercial de FLUZONE HD [Nb : seule la dénomination EFLUELDA sera utilisée dans cet avis]. Suite aux recommandations de l'OMS de 2013 d'inclure une 2^{ème} souche B, son développement a été poursuivi avec une formulation quadrivalente correspondant au vaccin EFLUELDA QIV-HD.

Suite à la demande d'AMM déposée par SANOFI WINTHROP INDUSTRIE le 29 février 2024, le vaccin EFLUELDA TIV-HD, **vaccin antigrippal inactivé à virion fragmenté en suspension injectable en seringue préremplie**, dans sa forme **trivalente**, a obtenu une AMM *via* une procédure européenne qui a été notifiée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le **28 octobre 2024**¹¹. EFLUELDA TIV-HD est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus, en prévention de la grippe.

Dans le RCP annexé à la décision d'AMM du vaccin EFLUELDA TIV-HD, le demandeur SANOFI WINTHROP INDUSTRIE précise la composition de ce vaccin, nouvellement autorisé, comme suit :

- A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09 - souche analogue (A/Victoria/4897/2022, IVR-238)
- A/Darwin/9/2021 (H3N2) - souche analogue (A/Darwin/9/2021, SAN-010)
- B/Austria/1359417/2021 - souche analogue (B/Michigan/01/2021, type sauvage)

Dans ce RCP en vigueur, il est indiqué que le vaccin EFLUELDA TIV-HD est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à celle de l'UE pour la saison 2023/2024. A noter que cette composition en souches grippales n'est actuellement pas conforme aux recommandations faites par l'OMS en février 2024, pour l'hémisphère Nord, pour **la saison 2024/2025**.

En date du **14 novembre 2024**, le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE a finalisé son dossier déposé initialement le 25 juin 2024, après avoir obtenu une AMM en date du 28 octobre 2024, auprès de la CTV.

Le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE sollicite la révision de la stratégie de prévention de la grippe saisonnière, afin que le vaccin EFLUELDA TIV-HD **puisse être recommandé en première intention par rapport aux vaccins grippaux DS, chez les sujets de 60 ans et plus, pour lesquels la vaccination est recommandée (c'est-à-dire la population âgée de 60 à 64 ans, dite « à risque » et en population générale à partir de 65 ans)**.

Dans le présent avis, seule l'évaluation de l'intégration du vaccin antigrippal trivalent EFLUELDA TIV-HD à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie, sera traitée (remplacement du vaccin EFLUELDA QIV-HD par le vaccin EFLUELDA TIV-HD dans la stratégie de vaccination contre la grippe pour les futures campagnes de vaccination).

Il est rappelé qu'à ce jour, le vaccin EFLUELDA TIV-HD, dans sa forme trivalente, n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la HAS.

Le titulaire de l'AMM, SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, documente **l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance** du vaccin EFLUELDA TIV-HD **sur la base de données issues d'études cliniques**

¹¹ agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=62048742&typedoc=R&ref=R0426151.htm

réalisées à partir de la précédente version de vaccin trivalent, du vaccin EFLUELDA QIV-HD, de données issues de la littérature et de données en vie réelle (études observationnelles). Dans le présent avis, seules les données des études déjà évaluées par la HAS, ont été prises en compte.

En termes d'immunogénicité :

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

- ➔ **Etude QHD00011** : étude évaluant le vaccin EFLUELDA QIV-HD vs le vaccin QIV-DS chez des adultes âgés de ≥ 60 ans ;
- ➔ **Etude QHD00013** : étude évaluant le vaccin EFLUELDA TIV-HD vs le vaccin EFLUELDA QIV-HD chez des adultes âgés de ≥ 65 ans ;
- ➔ **Etude FIM05** : étude évaluant le vaccin EFLUELDA TIV-HD vs le vaccin EFLUELDA TIV-DS chez des adultes âgés de ≥ 65 ans.

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

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

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

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

MGT : Moyenne Géométrique des Titres en anticorps anti-hémagglutinine ; N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance. A/H1N1 : A/Brisbane/02/2018 ; A/H3N2 : A/Kansas/14/2017 ; B1 : B/Maryland/15/2016 BX-69A (lignée Victoria) ; B2 :

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

B/Phuket/3073/2013 (lignée Yamagata) ; * La séroconversion est définie par, soit un titre en anticorps <1:10 pré-vaccination et ≥1:40 post-vaccination, soit un titre d'anticorps ≥1:10 pré-vaccination et une augmentation de ≥4 fois ce titre post-vaccination.

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

Age	Vaccin	Antigène/souche	N	MGT [IC 95%]	Taux de séroconversion % [IC 95%]	QIV-HD/QIV-SD Ratio MGT [IC 95%]
60 à 64 ans	QIV-HD	A/H1N1	377	471 (416 ; 533)	66,5 (61,5 ; 71,2)	-
		A/H3N2	376	303 (262 ; 350)	89,4 (85,8 ; 92,3)	-
		B1	377	497 (450 ; 548)	68,2 (63,2 ; 72,8)	-
		B2	377	766 (690 ; 849)	70,6 (65,7 ; 75,1)	-
	QIV-DS	A/H1N1	377	248 (217 ; 283)	41,4 (36,4 ; 46,5)	1,90 (1,58 ; 2,28)
		A/H3N2	377	178 (154 ; 206)	76,7 (72,1 ; 80,8)	1,70 (1,38 ; 2,08)
		B1	377	330 (297 ; 367)	47,7 (42,6 ; 52,9)	1,51 (1,30 ; 1,74)
		B2	377	433 (391 ; 480)	48,5 (43,4 ; 53,7)	1,77 (1,53 ; 2,04)
≥ 65 ans	QIV-HD	A/H1N1	392	286 (250 ; 326)	57,9 (52,8 ; 62,8)	-
		A/H3N2	392	324 (281 ; 374)	87,0 (83,2 ; 90,1)	-
		B1	392	405 (366 ; 447)	56,9 (51,8 ; 61,9)	-
		B2	392	536 (485 ; 592)	55,2 (50,1 ; 60,2)	-
	QIV-DS	A/H1N1	381	162 (139 ; 190)	(37,0 (32,1 ; 42,1)	1,76 (1,44 ; 2,15)
		A/H3N2	381	151 (129 ; 176)	71,8 (67,0 ; 76,3)	2,15 (1,74 ; 2,65)
		B1	381	262 (236 ; 291)	34,7 (30,0 ; 39,8)	1,55 (1,34 ; 1,79)
		B2	381	305 (274 ; 340)	34,7 (30,0 ; 39,8)	1,76 (1,52 ; 2,03)

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

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

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

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

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

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

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

Souche d'antigène	M	MGT	[IC 95%]	QIV-HD/TIV-HDs*		
				Ratio MGT	[IC 95%]	Non-infériorité§
QIV-HD						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	1680	312	(292 ; 332)	-	-	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	1679	563	(525 ; 603)	-	-	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	1680	516	(488 ; 545)	-	-	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	1680	578	(547 ; 612)	-	-	-
TIV-HD1						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	423	387	(339 ; 442)	0,81	(0,697 ; 0,931)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	423	588	(513 ; 673)	0,96	(0,821 ; 1,115)	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	423	476	(426 ; 532)	1,08	(0,958 ; 1,224)	Oui
TIV-HD2						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	430	362	(317 ; 413)	0,86	(0,745 ; 0,993)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	430	600	(524 ; 687)	0,94	(0,805 ; 1,092)	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	430	580	(519 ; 649)	1,00	(0,881 ; 1,129)	Oui
TIV-HD groupé						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	853	374	(341 ; 411)	0,83	(0,744 ; 0,932)	Oui
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	853	594	(540 ; 653)	0,95	(0,842 ; 1,066)	Oui

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

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

Souche d'antigène	n/M	%	[IC 95%]	QIV-HD/TIV-HDs*		
				Différence (%)	[IC 95%]	Non-infériorité§
QIV-HD						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	841/1669	50,4	(48,0 ; 52,8)	-	-	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	830/1668	49,8	(47,3 ; 52,2)	-	-	-
B/Brisbane/60/2008 (B1)	610/1669	36,5	(34,2 ; 38,9)	-	-	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	778/1669	46,6	(44,2 ; 49,0)	-	-	-
TIV-HD1						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	236/420	56,2	(51,3 ; 61,0)	-5,80	(-11,05 ; -0,45)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	222/420	52,9	(48,0 ; 57,7)	-3,10	(-8,40 ; 2,25)	-

B/Brisbane/60/2008 (B1)	164/421	39,0	(34,3 ; 43,8)	-2,41	(-7,66 ; 2,70)	Oui
TIV-HD2						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	219/428	51,2	(46,3 ; 56,0)	-0,78	(-6,0- ; 4,52)	-
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	206/428	48,1	(43,3 ; 53,0)	1,63	(-3,67 ; 6,90)	-
B/Phuket/3073/2013 (B2)	207/428	48,4	(43,5 ; 53,2)	-1,75	(-7,04 ; 3,53)	Oui
TIV-HD groupé						
A/Michigan/45/2015 (H1N1)	455/848	53,7	(50,2 ; 57,1)	-3,27	(-7,37 ; 0,86)	Oui
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	428/848	50,5	(47,1 ; 53,9)	-0,71	(-4,83 ; 3,42)	Oui

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

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

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

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

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

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

Au total, 3 876 personnes âgées ont été randomisées dans l'étude pour recevoir soit une dose de EFLUELDA TIV-HD, soit une dose du vaccin TIV-DS. Sur les 3 876 adultes randomisés, 3 837 ont été vaccinés : 2 575 avec EFLUELDA TIV-HD et 1 262 avec le EFLUELDA TIV-DS. Les résultats sont résumés dans le tableau 7.

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

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

		TIV-HD (3 lots combinés)	TIV-DS	Rapport des MGT [IC 95%]	Différence entre les groupes vaccinés [IC 95%]
A/H1N1	MGT [IC 95%]	115,8 (111,41 ; 120,34)	67,29 (63,65 ; 71,13)	1,72 (1,61 ; 1,84)	-
	Taux de séroconversion MGT [IC 95%]	48,56 (46,59 ; 50,53)	23,14 (20,83 ; 25,58)	-	25,42 (22,38 ; 28,46)
	Taux de séroprotection MGT [IC 95%]	89,9 (88,66 ; 91,04)	76,8 (74,32 ; 79,07)		13,14 (10,52 ; 15,75)
A/H3N2	MGT [IC 95%]	608,9 (583,54 ; 635,30)	332,5 (310,44 ; 356,05)	1,83 (1,70 ; 1,98)	-
	Taux de séroconversion MGT [IC 95%]	69,10 (67,26 ; 70,90)	50,72 (47,91 ; 53,53)	-	18,38 (15,08 ; 21,69)
	Taux de séroprotection MGT [IC 95%]	99,3 (98,88 ; 99,58)	96,5 (95,31 ; 97,44)		2,81 (1,74 ; 3,88)
B/Malaysia/2506/04	MGT [IC 95%]	60,06 (66,60 ; 71,60)	52,34 (49,48 ; 55,35)	1,32 (1,24 ; 1,41)	-
	Taux de séroconversion MGT [IC 95%]	41,76 (39,82 ; 43,71)	29,94 (27,41 ; 32,57)	-	11,81 (8,63 ; 15,00)
	Taux de séroprotection MGT [IC 95%]	79,3 (77,64 ; 80,83)	67,6 (64,90 ; 70,16)		11,70 (8,66 ; 14,73)

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

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

En termes d'efficacité :

→ Efficacité clinique :

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

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

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

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

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

	Année 1 ^a			Année 2 ^b			Années combinées		
	TIV-HD 7209 ^c n(%)	TIV-DS 7207 ^c n(%)	Efficacité relative %[IC 95%]	TIV-HD 8683 ^c n(%)	TIV-DS 8704 ^c n(%)	Efficacité relative %[IC 95%]	TIV-HD 15892 ^c n(%)	TIV-DS 15911 ^c n(%)	Efficacité relative %[IC 95%]
Associé avec un syndrome grippal défini par le protocole	23 (0,32)	42 (0,58)	45,25 (6,86 ; 68,57)	204 (2,35)	258 (2,96)	20,74 (4,39 ; 34,36)	227 (1,43)	300 (1,89)	24,24 (9,69 ; 36,52)
Souche A	16 (0,22)	34 (0,47)	52,95 (12,41 ; 75,75)	174 (2,00)	215 (2,00)	18,87 (0,46 ; 33,96)	190 (1,20)	249 (1,56)	23,60 (7,36 ; 37,08)
A/H1N1	4 (0,06)	6 (0,08)	33,35 (-181,1 ; 86,17)	4 (0,05)	3 (0,03)	-33,66 (-812,4 ; 77,39)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,00 (-159,9 ; 70,12)
A/H3N2	11 (0,15)	25 (0,35)	56,01 (7,32 ; 80,46)	160 (1,84)	197 (2,26)	18,59 (-0,81 ; 34,33)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,88 (5,43 ; 37,20)
Souche B	7 (0,10)	8 (0,11)	12,52 (-176,1 ; 73,00)	30 (0,35)	43 (0,49)	30,06 (-14,09 ; 57,64)	37 (0,23)	51 (0,32)	27,36 (-13,11 ; 53,75)
Victoria	2 (0,03)	4 (0,06)	50,01 (-248,8 ; 95,48)	6 (0,07)	7 (0,08)	14,08 (-198,6 ; 76,14)	8 (0,05)	11 (0,07)	27,19 (-98,75 ; 74,57)
Yamagata	3 (0,04)	2 (0,03)	-49,96 (-1695 ; 82,82)	21 (0,24)	34 (0,39)	38,09 (-9,79 ; 65,85)	24 (0,15)	36 (0,23)	33,25 (-15,00 ; 61,91)

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

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

	Grippe confirmée virologiquement causée par des souches similaires aux souches vaccinales	Grippe confirmée par culture quelle que soit la souche	Grippe confirmée par culture causée par des souches similaires aux souches vaccinales
--	---	--	---

	TIV- HD* n (%)	TIV- DS** n (%)	Efficacité rela- tive % [IC 95%]	TIV- HD* n (%)	TIV- DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]	TIV- HD* n (%)	TIV- DS** n (%)	Efficacité relative % [IC 95%]
Grippe associée à un syndrome grippal (selon définition du protocole)	73 (0,46)	113 (0,71)	35,32 (12,42 ; 52,49)	205 (1,29)	267 (1,68)	23,13 (7,44 ; 36,24)	63 (0,40)	92 (0,58)	31,44 (4,51 ; 51,05)
A	56 (0,35)	82 (0,52)	31,63 (2,79 ; 52,21)	170 (1,07)	221 (1,39)	22,98 (5,51 ; 37,32)	46 (0,29)	63 (0,40)	26,90 (-8,62 ; 51,13)
A/H1N1	7 (0,04)	8 (0,05)	12,40 (-176,5 ; 72,96)	7 (0,04)	9 (0,06)	22,13 (-135,70 ; 75,35)	3 (0,02)	3 (0,02)	-0,12 (-647,5 ; 86,59)
A/H3N2	49 (0,31)	74 (0,47)	33,70 (3,60 ; 54,76)	156 (0,98)	198 (1,24)	21,12 (2,21 ; 36,46)	43 (0,27)	60 (0,38)	28,25 (-7,93 ; 52,66)
B	17 (0,11)	31 (0,19)	45,10 (-2,32 ; 71,50)	35 (0,22)	46 (0,29)	23,82 (-20,85 ; 52,36)	17 (0,11)	29 (0,18)	41,31 (-10,44 ; 69,74)
Grippe associée à une fièvre ou toux (selon définition des CDC)	26 (0,16)	51 (0,32)	48,96 (16,60 ; 69,45)	84 (0,53)	110 (0,69)	23,55 (-2,50 ; 43,14)	22 (0,14)	45 (0,28)	51,05 (16,77 ; 72,01)
A	21 (0,13)	36 (0,23)	41,60 (-2,78 ; 67,60)	75 (0,47)	94 (0,59)	20,12 (-9,37 ; 41,83)	17 (0,11)	31 (0,19)	45,10 (-2,32 ; 71,50)
A/H1N1	2 (0,01)	2 (0,01)	-0,12 (-1281 ; 92,74)	2 (0,01)	2 (0,01)	(0,12 (-1281 ; 92,74)	0 (0,00)	1 (0,01)	100,00 (-3805 ; 100,0)
A/H3N2	19 (0,12)	34 (0,21)	44,05 (-0,91 ; 69,85)	69 (0,43)	85 (0,53)	18,73 (-12,99 ; 41,71)	17 (0,11)	30 (0,19)	43,27 (-6,23 ; 70,65)
B	5 (0,03)	15 (0,09)	66,63 (3,40 ; 90,51)	9 (0,06)	16 (0,10)	43,68 (-35,34 ; 78,06)	5 (0,03)	14 (0,09)	64,24 (-5,06 ; 89,92)
Grippe associée à une affection respiratoire	106 (0,67)	146 (0,09)	27,31 (6,01 ; 43,94)	276 (1,74)	338 (2,12)	18,25 (3,87 ; 30 ; 52)	85 (0,53)	118 (0,74)	27,88 (3,88 ; 46,08)
A	82 (0,52)	101 (0,63)	18,71 (-9,87 ; 40,01)	227 (1,43)	271 (1,70)	16,14 (-0,41 ; 30,01)	61 (0,38)	75 (0,47)	18,57 (-15,71 ; 42,89)
A/H1N1	12 (0,08)	9 (0,06)	-33,49 (-258,7 ; 48,38)	13 (0,08)	10 (0,06)	-30,16 (-231,6 ; 47,28)	5 (0,03)	3 (0,02)	-66,87 (-974,5 ; 67,53)
A/H3N2	70 (0,44)	92 (0,58)	23,82 (-5,09 ; 44,99)	205 (1,54)	245 (1,54)	16,23 (-1,27 ; 30,75)	56 (0,35)	72 (0,45)	22,13 (-11,97 ; 46,08)

B	24 (0,15)	45 (0,28)	46,60 (10,47 ; 68,88)	49 (0,31)	67 (0,42)	26,78 (- 7,43 ; 50,40)	24 (0,15)	43 (0,27)	44,12 (5,83 ; 67,56)
----------	--------------	--------------	--------------------------	--------------	--------------	------------------------------	--------------	--------------	----------------------------

* N=15 892

** N=15 911

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

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

Le demandeur SANOFI WINTHROP INDUSTRIE s'appuie également sur des **données issues de la littérature** reprenant deux études randomisées en grappe, chez des personnes résidentes en maison de retraite^{17,18}. Ces données issues de la littérature ont permis de montrer qu'EFLUELDA TIV-HD en comparaison à EFLUELDA TIV-DS réduisait significativement le risque et l'incidence d'hospitalisations pour grippe et/ou pneumonies, pour affections respiratoires et toutes causes chez des personnes âgées de 65 ans et plus.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Critère	TIV-HD N= 26 639	TIV-DS N=26 369	Risque ratio brut [IC 95%]	p value	Risque ratio ajusté* [IC 95%]	p value
Population FFS (Free For Service)						
Nombre de résidents (%)	19 127 (72%)	19 129 (73%)				
Nombre de patients-jours de suivi	3 435 791	3 404 286				
Hospitalisation pour affections respiratoires (n, taux pour 1 000 patients-jour)	686 (0,185)	778 (0,211)	0,888 (0,785 ; 1,005)	0,061 (NS)	0,873 (0,776 ; 0,982)	0,023
Hospitalisation pour pneumonie	247 (0,067)	309 (0,084)	0,809 (0,970 ; 0,976)	0,027	0,791 (0,267 ; 0,953)	0,013
Hospitalisation toutes causes	3 509 (1,021)	3 788 (1,113)	0,920 (0,859 ; 0,985)	0,017	0,915 (0,863 ; 0,970)	0,0028
Population MDS (Minimum DataSet)						
Nombre de résidents (%)	26 639	26 369				
Hospitalisation toutes causes	5 251 (1,131)	5 513 (1,209)	0,936 (0,874 ; 1,000)	0,057	0,933 (0,884 ; 0,985)	0,012
Déclin fonctionnel (déclin de 4 points de l'échelle)	ND	ND	ND	ND	0,96 (0,956 ; 1,038)	0,86 (NS)
Mortalité toutes causes	ND	ND	ND	ND	0,985 (0,931 ; 1,038)	0,57 (NS)

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

EFLUELDA TIV-HD comparativement à EFLUELDA TIV-DS induit une diminution significative dans les incidences d'hospitalisation pour affections respiratoires de 12,7% (TIV-HD : 3,4% vs TIV-DS : 3,9% sur 6 mois), pour pneumonies de 20,9% (TIV-HD : 1,3% vs TIV-DS : 1,6% sur 6 mois) et toutes causes de 8,5% (TIV-HD : 20,6% vs TIV-DS : 22,1% sur 6 mois) dans la population FFS, et dans les hospitalisations toutes causes de 6,7% (TIV-HD : 20,6%

vs TIV-DS : 22,1% sur 6 mois) dans la population MDS, chez des personnes âgées de 65 ans et plus vivants en maison de retraite. Aucune différence statistiquement significative sur la mortalité toutes causes et sur la proportion de sujets avec un déclin fonctionnel d'au moins 4 points sur l'échelle d'autonomie de Katz n'a été observée.

➔ **Efficacité en vie réelle :**

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

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

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

Critères de jugement	Efficacité/impact vaccinal relatif groupé % [IC 95%]	p-value	I ² * (%)
Toutes les études (RCT et études observationnelles)			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	19,5 (8,6 ; 29,0)	<0,001	58,90
Hospitalisation pour grippe	17,8 (8,1 ; 26,5)	<0,001	75,98
Hospitalisation pour pneumonie	24,3 (13,9 ; 33,4)	<0,001	3,30
Hospitalisation pour évènement cardio-respiratoire	18,2 (6,8 ; 28,1)	0,002	0,00
Hospitalisation toutes causes	9,1 (2,4 ; 15,3)	0,009	62,11
Décès suite à une hospitalisation ou un passage aux urgences pour grippe	22,2 (-18,2 ; 48,8)	0,240 (NS)	57,81
Décès toutes causes	2,5 (-5,2 ; 9,5)	0,514 (NS)	13,85
Etudes randomisées uniquement			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	24,1 (10,0 ; 36,1)	0,002	0
Hospitalisation pour pneumonie	27,3 (15,3 ; 37,6)	<0,001	0
Hospitalisation toutes causes	11,9 (2,0 ; 20,7)	0,019	74,5
Décès toutes causes	4,9 (-6,5 ; 15,1)	0,381 (NS)	26,15

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

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

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

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

En termes de tolérance :

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

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

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

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

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

Un total de 5 décès a été rapporté durant l'étude : 3 sujets du groupe QIV-HD et 2 sujets du groupe TIV-HD. Aucun n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin. Les causes de décès rapportées dans le groupe QIV-HD sont cause naturelle (n=1 survenu 6 jours après la vaccination), une infection respiratoire aigüe (n=1 survenue 168 jours après la vaccination) et un cancer de la prostate (n=1) et dans le groupe TIV-HD un infarctus du myocarde (n=1 survenu 25 jours après la vaccination), une pneumonie (n=1 survenue 87 jours après vaccination).

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

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

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

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

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

Le Plan de Gestion des Risques (PGR) d'EFLUELDA a identifié les risques potentiels importants suivants : réaction anaphylactique, syndrome de Guillain-Barré, névrite (dont paralysie de Bell, névrite optique), convulsion, encéphalomyélite / myélite transverse, thrombocytopenie, vascularite.

Conclusion

Au regard des éléments cités ci-dessus, et suite à la demande présentée par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, en date du 25 juin 2024 et complétée le 14 novembre 2024, le vaccin EFLUELDA TIV-HD est conforme à la recommandation de l’OMS (hémisphère Nord) de passer à une forme trivalente.

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

Cet avis ne présage pas de l’évaluation des nouvelles données cliniques transmises par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE quant à sa demande d’élaboration de recommandation préférentielle chez la population âgée de 60 à 64 ans, dite « à risque » et en population générale à partir de 65 ans.

Dans l’attente de toute nouvelle évaluation de données, les recommandations du vaccin EFLUELDA TIV-HD suivent et sont alignées sur celles du vaccin EFLUELDA QIV-HD, reprises ci-après : le vaccin EFLUELDA TIV-HD peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins antigrippaux, à partir de l’âge de 65 ans.

Table des annexes

Annexe 1.	Données concernant la nouvelle composition des vaccins contre la grippe	23
Annexe 2.	Rationnel du retrait de la souche B/Yamagata	24

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

Après consultation auprès d'un groupe consultatif d'expert.e.s provenant de ses centres collaborateurs et de ses laboratoires essentiels de réglementation pour analyser les données de surveillance des virus grippaux générées par le système mondial OMS de surveillance de la grippe et de riposte (GISRS), l'OMS a recommandé en février 2024 que les vaccins destinés à être utilisés pendant la saison grippale 2024/2025 contiennent les virus suivants²³ :

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

La souche de type B/Phuket/3073/2013 (lignée B/Yamagata) peut être incluse pour les formes quadrivalentes et retirée pour les formes trivalentes. Les variations de souche autorisées ont été listées²⁴.

L'*Emergency Task Force* (ETF) recommande que la souche de la lignée B/Yamagata soit idéalement retirée de tous les vaccins vivants atténués à partir de la saison 2024/2025²⁵. Afin de garantir l'approvisionnement en vaccins pour la prochaine campagne de vaccination, la transition vers une composition trivalente pour tous les autres vaccins antigrippaux devra être achevée pour la saison 2025/2026. La HAS choisit ainsi de se positionner pour un passage vers la composition trivalente pour la saison de la campagne vaccinale 2025/2026.

²³ [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](#)

²⁴ [Amended EU recommendation vaccine composition 2024-2025](#)

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

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

La souche B/Yamagata du virus de la grippe B d'origine naturelle n'a pas eu de détection en circulation confirmée depuis mars 2020 d'après les données issues de la *Global Initiative on Sharing All Influenza Data* (GISAID) et de FluNet²⁶. Les caractéristiques spécifiques du virus B/Yamagata liées à son aptitude et à son mode de transmission seraient en partie responsables de sa disparition apparente, tout comme les mesures de santé publique mises en place pour limiter la propagation du COVID-19 pendant la pandémie. Le virus B/Yamagata n'ayant pas été détecté au cours des quatre dernières années, la pertinence de la vaccination contre cette lignée a été remise en question à l'échelle mondiale, car le virus ne constitue plus une menace pour la santé publique.

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

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

²⁶ [Replacement of quadrivalent seasonal influenza vaccines with trivalent vaccines in the EU](#)

Remerciements

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

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CT	Commission de la Transparence
CTV	Commission Technique des Vaccinations
DS	Dose standard
EMA	European Medical Agency _ Agence Européenne du Médicament
ETF	European Task Force
FAS	Full Analysis Set
FFS	Free For Service
GISAID	Global Initiative on Sharing All Influenza Data
GISRS	Système mondial de l'OMS de surveillance de la grippe et de riposte
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HD	Haute Dose
IHA	Inhibition de l'hémagglutination
MDS	Minimum Data Set
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PGR	Plan de Gestion des Risques
PP	Per Protocol
PSUR	Periodic Safety Update Report
QIV	Quadrivalent
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
TIV	Trivalent

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



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

