

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

### AVIS

# 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

Validé par le Collège le 6 février 2025

---

# Descriptif de la publication

|                           |                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titre</b>              | <b>Vaccin antigrippal FLUAD</b><br>Transition du vaccin antigrippal FLUAD, de sa forme quadrivalente à une forme trivalente, dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière |
| <b>Méthode de travail</b> | AVIS                                                                                                                                                                                       |
| <b>Objectif(s)</b>        | Évaluation de l'intégration du vaccin FLUAD sous forme trivalente à la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière                                                                    |
| <b>Cibles concernées</b>  | Prévention de la grippe chez les adultes âgés de 50 ans et plus                                                                                                                            |
| <b>Demandeur</b>          | Laboratoire VIFOR FRANCE                                                                                                                                                                   |
| <b>Promoteur(s)</b>       | Haute Autorité de Santé (HAS)                                                                                                                                                              |
| <b>Pilotage du projet</b> | Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV)                                                                                                                                     |
| <b>Auteurs</b>            | Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Frédérique D'HERBE (Adjointe à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)                          |
| <b>Validation</b>         |                                                                                                                                                                                            |
| <b>Actualisation</b>      |                                                                                                                                                                                            |
| <b>Autres formats</b>     |                                                                                                                                                                                            |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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

---

|                                                    |           |
|----------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction</b>                                | <b>4</b>  |
| <b>1. Historique réglementaire du vaccin FLUAD</b> | <b>6</b>  |
| <b>2. Vaccin FLUAD trivalent</b>                   | <b>8</b>  |
| <b>Conclusion</b>                                  | <b>19</b> |
| <b>Table des annexes</b>                           | <b>20</b> |
| <b>Remerciements</b>                               | <b>23</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>                   | <b>24</b> |

# 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'avril<sup>1</sup>.

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

À la suite des recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2024<sup>2</sup>, 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 2020<sup>3</sup>. 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 **21 octobre 2024, complété le 22 novembre 2024, le demandeur VIFOR France (titulaire : SEQIRUS NETHERLANDS B.V.)**, demande **l'intégration du vaccin antigrippal trivalent FLUAD dans la stratégie vaccinale actuelle contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.**

De plus, le laboratoire précise qu'il souhaite que **cette intégration soit accompagnée d'une recommandation préférentielle chez ces personnes, du fait de la formulation adjuvantée du vaccin qui conférerait une efficacité adaptée à la protection de cette population.**

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

Cet avis ne préjuge pas de l'évaluation ultérieure des données cliniques transmises par le laboratoire VIFOR France quant à sa demande d'élaboration de recommandation préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

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

<sup>1</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier\\_vaccinal\\_oct24.pdf](#)

<sup>2</sup> [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](#)

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

L'objectif du présent rapport est 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 antigrippale actuellement établie.

# 1. Historique réglementaire du vaccin FLUAD

## Positionnement actuel du vaccin FLUAD TETRA à la stratégie vaccinale établie

FLUAD TETRA, **suspension injectable en seringue préremplie**, est un vaccin antigrippal **quadrivalent, inactivé, à antigènes de surface, et adjuvanté avec le composant MF59C.1**. D'après son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en vigueur, il est indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes âgés de 50 ans et plus<sup>4</sup>.

Le vaccin FLUAD (également appelé GRIPGUARD) a déjà reçu par le passé des Autorisations de Mise sur le Marché (AMM) pour des versions de vaccins contre la grippe, sous forme trivalente adjuvantée (aTIV) et quadrivalente adjuvantée (aQIV) (tableau 1).

Tableau 1 : Historique des AMM du vaccin FLUAD

| QIV/TIV                                                                                                       | Composition pour une dose de 0,5 mL |                           | Date de l'autorisation | Etat de l'autorisation   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------------|
| GRIPGUARD <sup>5</sup> , vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, avec adjuvant, injectable (aTIV) | 15 µg HA* / souche + MF59C.1**      | 2 souches A + 1 souche B  | 5 février 2001         | Archivée*** (13/10/2014) |
| FLUAD TETRA, vaccin antigrippal inactivé à antigènes de surface, avec adjuvant, injectable (aQIV)             | 15 µg HA / souche + MF59C.1**       | 2 souches A + 2 souches B | 20/05/2020             | Active                   |

\* HA : hémagglutinine ; \*\* MF59C.1 contenant par dose de 0,5 ml : squalène (9,75 mg), polysorbate 80 (1,175 mg), trioléate de sorbitane (1,175 mg), citrate de sodium (0,66 mg) et acide citrique (0,04 mg), trioléate de sorbitane (1,175 mg), citrate de sodium (0,66 mg) et acide citrique (0,04 mg) ; \*\*\* L'AMM d'un médicament est dite « archivée » notamment dans les situations suivantes : i) le titulaire n'a pas demandé son renouvellement, ii) le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions)<sup>6</sup>. Cette situation est généralement liée à des raisons commerciales, non à des problèmes de santé publique, et est définitive.

Dans son RCP en vigueur, il est indiqué que le vaccin FLUAD TETRA est conforme aux recommandations de l'OMS (hémisphère Nord) et à la décision de l'UE pour la saison 2024/2025.

FLUAD TETRA a déjà fait l'objet d'une recommandation vaccinale par la HAS en novembre 2021, suite à l'obtention de son AMM le 20 mai 2020, dans le cadre de la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus<sup>7</sup>.

L'AMM de FLUAD TETRA a par la suite été étendue aux personnes âgées de 50 ans et plus, le 7 décembre 2023.

Dans la recommandation de novembre 2021, la HAS a considéré que le vaccin FLUAD TETRA pouvait être utilisé, **au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés en France**, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la grippe saisonnière, dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès attribuables à la grippe<sup>8</sup>. Cette recommandation indique que FLUAD TETRA doit être utilisé **chez l'adulte à partir de l'âge de 65 ans**.

<sup>4</sup> [Fluad Tetra, INN-Influenza vaccine \(surface antigen, inactivated, adjuvanted\)](#)

<sup>5</sup> [agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67230624&typedoc=R&ref=R0245933.htm](https://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67230624&typedoc=R&ref=R0245933.htm)

<sup>6</sup> [Autorisation d'AMM archivée - Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles](#)

<sup>7</sup> [Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus](#)

<sup>8</sup> Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024 [calendrier\\_vaccinal\\_oct24.pdf](#)

Bien que disposant d'une recommandation dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées à partir de 65 ans, il est précisé que le vaccin FLUAD TETRA n'est pas disponible en France, pour la saison 2024/2025<sup>9</sup>. L'AMM du vaccin FLUAD TETRA est cependant active à ce jour.

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

- « FLUAD TETRA (Vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant)) - Grippe (65 ans et +) » ; avis de la Commission de la Transparence (CT) du 1er décembre 2021<sup>9</sup> ;
- « Utilisation du vaccin FLUAD TETRA 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 18 novembre 2021<sup>10</sup> ;
- « GRIPGUARD, suspension injectable en seringue préremplie, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface avec adjuvant MF59C.1. B/1 seringue préremplie en verre de 0,5 ml » ; avis de la CT du 16 juin 2010<sup>11</sup> ;
- « FLUAD, suspension injectable en émulsion, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface avec adjuvant MF59C.1 » ; avis de la CT du 13 juin 2001<sup>12</sup>.

---

<sup>9</sup> [Avis de la CT - FLUAD TETRA \(Vaccin antigrippal \(antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant\)\) - Grippe \(65 ans et +\)](#)

<sup>10</sup> [Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus](#)

<sup>11</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_962471/fr/gripguard-antigenes-de-surface-de-virus-grippal-avec-adjuvant-mf59c-1](https://www.has-sante.fr/jcms/c_962471/fr/gripguard-antigenes-de-surface-de-virus-grippal-avec-adjuvant-mf59c-1)

<sup>12</sup> [Avis de la CT - FLUAD](#)

## 2. Vaccin FLUAD trivalent

Le vaccin FLUAD, est un **vaccin antigrippal, inactivé, à antigènes de surface, en suspension injectable en seringue préremplie, adjuvanté avec le composant MF59C.1 (MF59)**.

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 Service Médical Rendu (SMR) important et un Amélioration du SMR (ASMR) de niveau II en termes d'immunogénicité par rapport aux vaccins grippaux sans adjuvant<sup>13,14</sup>. Il n'est cependant plus commercialisé en France depuis octobre 2011.

Suite à la demande d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) déposée par SEQIRUS NETHERLANDS B.V. le 3 juin 2024, le vaccin FLUAD dans sa nouvelle forme **trivalente adjuvantée (aTIV)**, a obtenu une AMM européenne via une procédure centralisée le **15 novembre 2024**<sup>15</sup>. D'après son RCP, le vaccin FLUAD est indiqué pour la prévention de la grippe chez les adultes âgés de 50 ans et plus.

Dans le RCP annexé à la décision d'AMM du vaccin FLUAD, la composition du vaccin FLUAD (aTIV), nouvellement autorisé, est précisée 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/6/2021, IVR-227)
- B/Austria/1359417/2021 (lignée B/Victoria) - souche analogue (B/Austria/1359417/2021, BVR-26)

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

En date du **21 octobre 2024 et du 22 novembre 2024**, le laboratoire VIFOR FRANCE a déposé un dossier technique auprès de la Commission Technique des Vaccinations (CTV), demandant **l'intégration du vaccin antigrippal trivalent FLUAD à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie chez les personnes âgées de 65 ans et plus**. De plus, le laboratoire précise qu'il souhaite que cette intégration soit accompagnée d'une recommandation préférentielle chez ces personnes, du fait de sa formulation adjuvantée, qui conférerait une efficacité adaptée à la protection de cette population.

**Dans le présent avis, seule l'évaluation de l'intégration du vaccin antigrippal trivalent FLUAD, à la stratégie vaccinale antigrippale actuellement établie sera traitée** (remplacement du vaccin FLUAD TETRA par le vaccin FLUAD dans la stratégie de vaccination contre la grippe des personnes âgées de 65 ans et plus, pour les futures campagnes de vaccination).

**Il est rappelé qu'à ce jour, le vaccin FLUAD (aTIV), dans sa nouvelle forme trivalente, n'a pas fait l'objet d'une évaluation par la HAS.**

Le laboratoire précise que le vaccin FLUAD (aTIV) qui a obtenu une nouvelle AMM en novembre 2024 est identique (à l'exception des souches qui le composent) à FLUAD TETRA, notamment dans les

<sup>13</sup> [Avis de la CT - FLUAD](#)

<sup>14</sup> [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_962471/fr/grippuard-antigenes-de-surface-de-virus-grippal-avec-adjuvant-mf59c-1](https://www.has-sante.fr/jcms/c_962471/fr/grippuard-antigenes-de-surface-de-virus-grippal-avec-adjuvant-mf59c-1)

<sup>15</sup> [Fluad, INN-Influenza vaccine \(surface antigen, inactivated, adjuvated\)](#)

procédés de fabrication et les compositions très similaires. Les deux vaccins ont eu un plan de développement clinique commun. Pour ces raisons, les études cliniques portant sur l'évaluation de FLUAD (aQIV) fournissent également des données utiles pour l'évaluation de FLUAD (aTIV).

Le demandeur, VIFOR FRANCE, documente **l'immunogénicité, l'efficacité et la 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.<sup>16</sup> : 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 2021<sup>17</sup>, 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.

### **En termes d'immunogénicité :**

**Etude V70\_27 chez les personnes âgées de 65 et plus<sup>18</sup> :** 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

<sup>16</sup> Coleman et al., Influenza and Other Respiratory viruses, 2021 : <https://doi.org/10.1111/irv.12871>

<sup>17</sup> [Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus](#)

<sup>18</sup> Frey et al., Clinical Trial, 2014 : [10.1016/j.vaccine.2014.07.013](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.07.013)

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<br>N=3479               | TIV<br>N=3482   |                                                           |
|--------------------|------------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------|
|                    | MGT [IC 95%]                 |                 | Rapport des MGT : aTIV/TIV [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)    | 9,6 (7,4 ; 11,8)                                          |
| 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 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 plus<sup>19</sup>** : L'objectif principal de cette étude clinique était de démontrer la non-infériorité du vaccin FLUAD quadrivalent avec adjuvant (aQIV) par rapport

<sup>19</sup> Essink *et al.*, Vaccine, 2020 : [10.1016/j.vaccine.2019.10.021](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.021)

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<br>N=872   | aTIV-1 (B/Victoria)<br>N=436 | aTIV-2 (B/Yamagata)<br>N=433 |                                                            |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------|
|                    | MGT [IC 95%]                 |                              |                              | Rapport des MGT : aTIV/aQIV [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%.

Le rapport des MGT du vaccin aTIV comparé au vaccin FLUAD TETRA est similaire quelle que soit la souche grippale et avoisine les 1. Pour les taux de séroconversion, la borne supérieure de l'IC 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'hémagglutination (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**

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

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

N : nombre de sujets par groupe ; IC : Intervalle de Confiance.

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\_18<sup>20</sup>** : 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, le demandeur VIFOR FRANCE complète l'évaluation de l'efficacité du vaccin FLUAD avec 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

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

(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 : DS, ou haute dose : HD)<sup>21</sup>.

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].

<sup>21</sup> Coleman *et al.*, Influenza and other respiratory viruses, 2021 : <https://doi.org/10.1111/irv.12871>

- 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].
- 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 est 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 demandeur indique qu'il a pris en compte les données de tolérance du vaccin FLUAD (aQIV) pour l'évaluation du profil de tolérance de FLUAD (aTIV), en raison de procédés de fabrication similaires, d'un plan de développement clinique commun.

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 (≥1/10)                            | Fréquent (≥1/100, <1/10)                                     | Peu fréquent (≥1/1000, <1/100)           | Fréquence indéterminée                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Affections hématologiques et du système lymphatique       |                                                  |                                                              |                                          | Thrombopénie : sévère dans de très rares cas, avec taux de plaquettes < 5000/mm, 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 musculosquelettiques et systémiques            |                                                  | Myalgie <sup>1</sup> , arthralgie <sup>1</sup>               |                                          | 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 <sup>2</sup> (≥38°C) <sup>3</sup> | 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. <sup>1</sup> Effets indésirables rapportés comme fréquents (≥ 1/100, < 1/10) chez les sujets âgés de 65 ans et plus. <sup>2</sup> Effet indésirable non sollicité rapporté chez les sujets âgés de 65 ans et plus. <sup>3</sup> Effet indésirable rapporté comme peu fréquent (≥ 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 2018/19<sup>22</sup>.

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,

<sup>22</sup> Schmader *et al.*, JAMA Network, 2021 : 10.1001/jamanetworkopen.2020.31266

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.

# Conclusion

Au regard des éléments cités ci-dessus, et suite à la demande présentée par le laboratoire VIFOR FRANCE, en date du 21 octobre 2024 et complétée le 22 novembre 2024, le vaccin FLUAD trivalent adjuvanté 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 FLUAD adjuvanté 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 VIFOR FRANCE quant à sa demande d'élaboration de recommandation préférentielle chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Dans l'attente de toute nouvelle évaluation de données, les recommandations du vaccin trivalent FLUAD (aTIV) **suivent et sont alignées sur celles du vaccin FLUAD TETRA (aQIV)**, reprises ci-après : **le vaccin FLUAD aTIV peut être utilisé au même titre que les autres vaccins antigrippaux, chez l'adulte à partir de l'âge de 65 ans.**

## Table des annexes

---

|           |                                                                         |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Annexe 1. | Données concernant la nouvelle composition des vaccins contre la grippe | 21 |
| Annexe 2. | Rationnel du retrait de la souche B/Yamagata                            | 22 |

## 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 suivants<sup>23</sup> :

- **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 listées<sup>24</sup>.

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 2024/2025<sup>25</sup>. 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.

<sup>23</sup> [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](#)

<sup>24</sup> [Amended EU recommendation vaccine composition 2024-2025](#)

<sup>25</sup> [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 FluNet<sup>26</sup>. 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.

---

<sup>26</sup> [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 |
| ASMR   | Amélioration du Service Médical Rendu                               |
| aTIV   | Trivalent adjuvanté                                                 |
| aQIV   | Quadrivalent adjuvanté                                              |
| CBER   | Center for Biologics Evaluation and Research                        |
| 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                                                   |
| FDA    | Food and Drug Administration                                        |
| GISAID | Global Initiative on Sharing All Influenza Data                     |
| GISRS  | Système mondial de l'OMS de surveillance de la grippe et de riposte |
| HA     | Hémagglutinine                                                      |
| HAS    | Haute Autorité de Santé                                             |
| HD     | Haute Dose                                                          |
| IHA    | Inhibition de l'hémagglutination                                    |
| MGT    | Moyenne Géométrique des Titres                                      |
| OMS    | Organisation mondiale de la Santé                                   |
| PGR    | Plan de Gestion des Risques                                         |
| PSUR   | Periodic Safety Update Report                                       |
| QIV    | Quadrivalent                                                        |
| RCP    | Résumé des Caractéristiques du Produit                              |
| SMR    | Service Médical Rendu                                               |
| TIV    | Trivalent                                                           |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---



---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

