
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

**Utilisation du vaccin
FLUAD TETRA
dans la stratégie de
vaccination contre
la grippe
saisonnière chez
les personnes de 65
ans et plus**

Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)

Validé par le Collège le 18 novembre 2021

Table des tableaux

Tableau 1: Moyennes géométriques des titres et taux de séroconversion mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V118_20, population PP)	8
Tableau 2 : Pourcentage de sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ et taux de séroconversion pour les anticorps IH mesurés à J22 postvaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V118_20, population PP)	9
Tableau 3 : Pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ et taux de séroconversion pour les anticorps IH mesurés à J22 post-vaccination pour les 4 souches étudiées, selon les sous-groupes d'âge (étude V118_20, population PP)	11
Tableau 4 : Moyennes géométriques des titres et taux de séroconversion mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V70_27, population FAS) .	12
Tableau 5 : Efficacité vaccinale contre les cas de grippe confirmés pour l'ensemble des souches et pour les souches ayant une correspondance antigénique avec les souches vaccinales (étude V118_18, population FAS) d'après Beran <i>et al.</i> , 2021 (9)	15
Tableau 6 : Résumé des données d'efficacité en vie réelle disponibles pour les vaccins inactivés trivalents adjuvantés (aTIV) avec le MF59 dans la prévention des cas de grippe confirmés biologiquement (population de 65 ans et plus, en comparaison à l'absence de vaccination) d'après l' <i>European Centre for Disease Prevention and Control</i> , 2020 (13).....	17
Tableau 7 : Résumé des événements indésirables les plus fréquemment rapportés (étude V118_18)	21
Tableau 8 : Résumé des événements indésirables les plus fréquemment rapportés (étude V118_20)	22
Tableau 9 : Résumé des événements indésirables les plus fréquemment rapportés (étude V70_27)	24
Tableau 10 : Effets indésirables rapportés à la suite de la vaccination chez les personnes âgées de 65 ans et plus lors des essais cliniques (résumé du profil de sécurité issu du RCP)	26

Descriptif de la publication

Titre	Utilisation du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus Vaccin antigrippal (antigène de surface, inactivé, avec adjuvant)
Méthode de travail	Procédure AVIVAC
Objectif(s)	Définir les conditions d'intégration du vaccin FLUAD TETRA à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière
Cibles concernées	Pouvoirs publics
Demandeur	Laboratoire ARROW Génériques
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Maud ANFOSSO, Anne DOUSSIN, Michèle MORIN SURROCA, Clément PIEL
Rapporteur	Laurent BELEC, Daniel FLORET
Conflits d'intérêt	Toutes les personnes ayant contribué à cette recommandation vaccinale ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 18 novembre 2021

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

Haute Autorité de santé – Service communication 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 – novembre 2021 – ISBN :

Sommaire

Introduction	5
1. Données disponibles	6
1.1. Caractéristiques du vaccin	6
1.2. Immunogénicité	7
1.2.1. Etude V118_20	7
1.2.2. Etude V70_27	12
1.3. Efficacité clinique	13
1.3.1. Etude V118_18	13
1.3.2. Données en vie réelle	15
1.4. Tolérance	20
1.4.1. Données cliniques	20
1.4.2. Etude V118_18	20
1.4.3. Etude V118_20	22
1.4.4. Etude V70_27	23
1.4.5. Etude de Schmader <i>et al.</i> , 2021	25
1.4.6. Données complémentaires	26
1.4.6.1. Résumé du profil de sécurité	26
1.4.6.2. Données post-commercialisation	26
2. Recommandations internationales	29
3. Conclusion	30
Références bibliographiques	33

Introduction

Le laboratoire ARROW, en tant qu'exploitant en France pour le laboratoire SEQIRUS, a sollicité la Haute Autorité de Santé (HAS) pour une demande d'intégration du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière.

Le vaccin FLUAD TETRA est un vaccin quadrivalent, inactivé et contenant l'adjuvant MF59. Il contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria). L'adjuvant MF59, à base de squalène, vise à améliorer la réponse immunitaire, sans avoir à augmenter la quantité d'antigènes. Cette spécificité peut présenter un intérêt particulier pour les populations connues pour avoir une réponse immunitaire sous-optimale telles que les personnes âgées de 65 ans et plus, du fait de l'immunosénescence. Le vaccin FLUAD TETRA a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 20 mai 2020 et est indiqué dans la prévention de la grippe saisonnière, chez les personnes âgées de 65 ans et plus (1).

Le forme trivalente de ce vaccin était déjà commercialisé en Europe sous le nom de FLUAD, la première AMM ayant été accordée en Italie en 1997. En France, le vaccin FLUAD, également commercialisé sous le nom de GRIPGUARD, a obtenu son AMM le 5 février 2001, ainsi qu'un SMR important et un ASMR de niveau II en termes d'immunogénicité par rapport aux vaccins grippaux sans adjuvant (2, 3). Il n'est cependant plus commercialisé en France depuis octobre 2011. Les vaccins FLUAD et FLUAD TETRA étant fabriqués selon le même procédé et ayant des compositions similaires (la différence majeure réside dans l'ajout d'une souche grippale de la lignée B pour le vaccin quadrivalent), les résultats d'immunogénicité et d'efficacité en vie réelle de FLUAD ont été pris en compte par l'EMA lors de son évaluation de FLUAD TETRA.

En France, la stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe (4). La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour toutes les personnes âgées de 65 ans et plus, pour les femmes enceintes (quel que soit le stade de la grossesse), et pour toute personne âgée de plus de 6 mois présentant un facteur de risque de grippe sévère. En milieu professionnel, la vaccination est également recommandée aux personnes susceptibles de disséminer le virus, en particulier les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.

A ce jour, trois vaccins contre la grippe saisonnière, quadrivalents, injectables sont actuellement autorisés en France pour l'immunisation active des adultes de plus de 65 ans et peuvent être utilisés sans distinction (4) :

- VAXIGRIP TETRA (Sanofi Pasteur Europe) : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, dose standard (15 µg d'HA par souche), indiqué à partir de l'âge de 6 mois (5) ;
- INFLUVAC TETRA (Mylan Medical SAS) : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à antigènes de surface, dose standard (15 µg d'HA par souche), indiqué à partir de l'âge de 6 mois ;
- EFLUELDA (Sanofi Pasteur), vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, haute dose (60 µg d'HA par souche), indiqué à partir de l'âge de 65 ans (6).

La présente recommandation vaccinale consiste à définir les conditions d'intégration du vaccin FLUAD TETRA à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière. Ce rapport présente l'ensemble des données analysées et, en conclusion, les recommandations vaccinales.

1. Données disponibles

Le développement clinique du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) repose essentiellement sur deux études de phase III :

- V118_18 dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité et la tolérance du vaccin aQIV dans la prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées ≥ 65 ans par rapport à un comparateur actif (vaccin non grippal, BOOSTRIX, vaccin diphtérique, tétanique et coquelucheux dTca) ;
- V118_20 visant à démontrer la non-infériorité de l'immunogénicité induite par FLUAD TETRA (aQIV) par rapport à celle induite par deux vaccins trivalents contenant soit les mêmes souches virales (vaccin trivalent avec adjuvant homologué FLUAD, aTIV-1), soit la souche virale B alternative (vaccin expérimental, aTIV-2), ainsi que sa tolérance chez des adultes ≥ 65 ans.

Une troisième étude de phase III, V70-27, présente des résultats d'immunogénicité et de tolérance du vaccin FLUAD (aTIV) en comparaison avec un vaccin antigrippal sans adjuvant. Des études de l'efficacité en vie réelle du vaccin FLUAD (aTIV) sont également disponibles. Le vaccin FLUAD TETRA (aQIV) étant fabriqué selon le même procédé et ayant une composition similaire au vaccin FLUAD (TIV), les autorités réglementaires ont jugé que les données d'immunogénicité de FLUAD (forme trivalente) pouvaient être prises en compte dans le cadre de l'évaluation de FLUAD TETRA.

1.1. Caractéristiques du vaccin

Il s'agit d'un vaccin antigrippal quadrivalent à antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant. Il est indiqué dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus) et doit être utilisé selon les recommandations officielles (1). Comme pour les autres vaccins antigrippaux, une revaccination annuelle est recommandée, car l'immunité diminue au cours de l'année après la vaccination et les souches des virus grippaux en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.

Le vaccin FLUAD TETRA se présente sous la forme de seringues préremplies contenant une suspension blanche laiteuse. Il est nécessaire d'agiter doucement la seringue avant emploi. Une dose de 0,5 ml doit être injectée par voie intramusculaire uniquement, le site d'injection préférentiel étant le muscle deltoïde du haut du bras (contrairement aux autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, il ne peut pas être administré par voie sous-cutanée profonde du fait de la réactogénicité liée à l'adjuvant). En raison des rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin, une surveillance médicale est recommandée après l'injection.

Il permet une immunisation active contre quatre souches du virus de la grippe (deux sous-types A et deux types B) contenues dans le vaccin (15 microgrammes d'hémagglutinine pour chaque souche dans chaque dose de 0,5 ml). Il induit la production d'anticorps humoraux contre les hémagglutinines. Ces anticorps neutralisent les virus de la grippe. Le vaccin FLUAD TETRA contient l'adjuvant MF59C.1 (MF59) qui est conçu pour augmenter et élargir la réponse immunitaire spécifique aux antigènes et pour prolonger la durée de la réponse immunitaire.

Ce vaccin est contre-indiqué en cas de réaction allergique grave (par ex. anaphylaxie) à une vaccination antigrippale précédente et en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des

composants de l'adjuvant, à l'un des excipients mentionnés ou à d'éventuelles traces de résidus tels que l'ovalbumine, la kanamycine et le sulfate de néomycine, le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB) et l'hydrocortisone.

Il n'existe aucune donnée clinique disponible concernant l'administration concomitante de Fluad Tetra avec d'autres vaccins. Si Fluad Tetra doit être administré en même temps qu'un autre vaccin, il doit être injecté à un site d'injection séparé et de préférence dans un membre différent. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés par toute co-administration.

1.2. Immunogénicité

A ce jour, il n'a pas été établi de corrélation de protection entre les taux spécifiques des titres d'anticorps après vaccination avec des vaccins grippaux inactivés, mais les données d'immunogénicité ont été utilisées comme une mesure indicative de l'efficacité du vaccin (7).

L'immunogénicité du vaccin FLUAD TETRA a été principalement étudiée dans l'étude V118_20. Ces données d'immunogénicité sont complétées par l'étude V70_27 ayant évalué l'immunogénicité du vaccin FLUAD (aTIV, version trivalente). Les critères d'immunogénicité retenus dans ces études étaient :

- Les moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps mesurés par inhibition de l'hémagglutination (IH) à J1 (inclusion) et à J22 post-vaccination.
- Le pourcentage de sujets ayant atteint une séroconversion (taux de séroconversion) définie par un titre d'anticorps IH pré-vaccinal $<1:10$ et un titre post-vaccinal $\geq 1:40$ à J28 ou par un titre pré-vaccinal de $\geq 1:10$ et une multiplication d'au moins par 4 du titre d'anticorps sérique IH post-vaccinal à J28.

1.2.1. Etude V118_20

L'étude clinique V118_20 est une étude de phase III multicentrique, randomisée, en double aveugle, menée aux États-Unis durant la saison grippale 2017-2018 de l'hémisphère nord (8). Le vaccin FLUAD TETRA est comparée au vaccin trivalent avec adjuvant homologué en 2017/18 (FLUAD, aTIV-1) et au vaccin trivalent avec adjuvant contenant la souche virale B alternative (vaccin expérimental, aTIV-2).

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du vaccin quadrivalent avec adjuvant (FLUAD TETRA, aQIV) en termes d'immunogénicité par rapport aux comparateurs. 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 : 889 sujets ont reçu le vaccin aQIV, 445 le vaccin aTIV-1 et 444 le vaccin aTIV-2. L'âge médian des sujets qui ont reçu FLUAD TETRA était de 71 ans et la majorité des sujets avaient déjà été vaccinés 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 événements les plus fréquemment rapportés (≥ 20 %) étaient : des troubles vasculaires (63,0 %), des troubles du métabolisme et de la nutrition (59,4 %), des troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (54,6 %), des procédures

chirurgicales et médicales (49,2 %), des troubles du système immunitaire (42,4 %) et des troubles gastrointestinaux (40,5 %).

Analyse principale : non infériorité du vaccin aQIV par rapport aux aTIV (aTIV-1 et aTIV-2)

L'analyse principale a été réalisée au sein de la population PP (*per protocol*). Les données d'immunogénicité obtenues avec les vaccins aTIV-1 et aTIV-2 pour les souches A/H1N1 et A/H3N2 ont été poolées et comparées avec les données du vaccin aQIV. Le vaccin aQIV était considéré comme non inférieur aux vaccins aTIV-1 et aTIV-2 si :

- La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des MGT (MGT aTIV / MGT aQIV) ne dépassait pas 1,5 ;
- La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de sujets ayant atteint une séroconversion (nb de sujets aTIV – nb de sujets aQIV) ne dépassait pas 10 %.

Les principaux résultats d'immunogénicité sont présentés dans le Tableau 1 ci-dessous. 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. Des résultats similaires ont également été mis en évidence au sein de la population FAS.

Tableau 1: Moyennes géométriques des titres et taux de séroconversion mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V118_20, population PP)

	aQIV (FLUAD TETRA) N=872	aTIV-1 (B-Victoria) N=436	aTIV-2 (B-Yamagata) N=433	
	MGT (IC à 95%)			Rapport des MGT : aTIV / aQIV (IC à 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 (261,9 - 332,1)	293,3 (259,9 - 331,0)		1,0 (0,9 - 1,1)
B/Yamagata	24,7 (22,7 - 26,8)	NA	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)	NA	1,0 (0,9 - 1,1)
	% de séroconversion (IC à 95 %)			Différence des taux de séroconversion : aTIV – aQIV (IC à 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)	NA	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)	NA	-1,3 (-5,1 - 2,6)

MGT : moyennes géométriques des titres ; aTIV-1 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur oeufs, FLUAD TIV contenant B-Victoria ; aTIV-2 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur oeufs 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.

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 $\geq 1:40$. Le succès était obtenu si :

- La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du pourcentage de sujets obtenant une séroconversion pour les anticorps IHA était d'au moins 30 %.
- La borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % du pourcentage de sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ était d'au moins 60 %.

Les résultats de ces deux critères sont présentés dans le Tableau 2. 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'intervalle de confiance 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 a-TIV-2 étaient similaires et les critères de succès définis par le CBER n'étaient pas atteints.

Tableau 2 : Pourcentage de sujets obtenant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ et taux de séroconversion pour les anticorps IH mesurés à J22 postvaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V118_20, population PP)

	aQIV (FLUAD TETRA) N=872	aTIV-1 ou aTIV-2 N=869
A/H1N1		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % (IC95 %)	69,38 (66,2 ; 72,43)	70,31 (67,15 ; 73,33)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	35,21 (32,03 ; 38,48)	38,43 (35,19 ; 41,76)
A/H3N2		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % (IC95 %)	93,92 (92,12 ; 95,41)	94,82 (93,13 ; 96,2)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	39,33 (36,08 ; 42,67)	39,70 (36,43 ; 43,04)
B-Yamagata		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % (IC95 %)	32,80 (29,69 ; 36,03)	36,95 (32,39 ; 41,69)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	16,40 (14,0 ; 19,03)	15,47 (12,20 ; 19,23)
B-Victoria		
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ à J22 post-vaccination, % (IC95 %)	38,19 (34,95 ; 41,51)	36,83 (32,28 ; 41,65)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	13,42 (11,22 ; 15,86)	12,16 (9,24 ; 15,60)

MGT : moyennes géométriques des titres ; aTIV-1 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur oeufs, FLUAD TIV contenant B-Victoria ; aTIV-2 : vaccin antigrippal sous-unitaire trivalent contenant l'adjuvant MF59 inactivé cultivé sur oeufs 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.

Analyses secondaires

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 inhibant l'héماغglutination 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'intervalle de confiance à 95 % pour le rapport de MGT était <1 et la borne supérieure de l'intervalle de confiance à 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 3). 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 de risque supérieur ou inférieur à 50 selon le système de notation standardisé de 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 3 : Pourcentage de sujets ayant un titre d'anticorps $\geq 1:40$ et taux de séroconversion pour les anticorps IH mesurés   J22 post-vaccination pour les 4 souches étudiées, selon les sous-groupes d'âge ( tude V118_20, population PP)

	65 – 74 ans		75 – 84 ans		� 85 ans	
	aQIV N=602	aTIV-1/aTIV-2 N=596	aQIV N=239	aTIV-1/aTIV-2 N=245	aQIV N=31	aTIV-1/aTIV-2 N=28
A/H1N1						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ � J22 post-vaccination, % (IC95 %)	70,27 (66,44 ; 73,89)	72,15 (68,36 ; 75,71)	65,69 (59,30 ; 71,69)	66,12 (59,82 ; 72,03)	80,65 (62,53 ; 92,55)	67,86 (47,65 ; 84,12)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	38,37 (34,47 ; 42,39)	41,28 (37,29 ; 45,35)	30,13 (24,38 ; 36,37)	32,24 (26,43 ; 38,49)	12,90 (3,63 ; 29,83)	32,14 (15,88 ; 52,35)
A/H3N2						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ � J22 post-vaccination, % (IC95 %)	94,85 (92,77 ; 96,47)	96,14 (94,27 ; 97,54)	91,63 (87,37 ; 94,81)	93,06 (89,12 ; 95,91)	93,55 (78,58 ; 99,21)	82,14 (63,11 ; 93,94)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	42,69 (38,70 ; 46,75)	42,95 (38,94 ; 47,04)	33,89 (27,91 ; 40,27)	32,24 (26,43 ; 38,49)	16,13 (5,45 ; 33,73)	35,71 (18,64 ; 55,93)
B-Yamagata						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ � J22 post-vaccination, % (IC95 %)	34,88 (31,08 ; 38,84)	37,24 (31,66 ; 43,09)	28,87 (23,21 ; 35,06)	35,66 (27,42 ; 44,57)	22,58 (9,59 ; 41,10)	42,86 (17,66 ; 71,14)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	18,77 (15,73 ; 22,12)	16,21 (12,16 ; 20,96)	10,88 (7,23 ; 15,53)	12,40 (7,26 ; 19,36)	12,90 (3,63 ; 29,83)	28,57 (8,39 ; 58,10)
B-Victoria						
Titre d'anticorps $\geq 1:40$ � J22 post-vaccination, % (IC95 %)	36,71 (32,85 ; 40,70)	35,62 (30,25 ; 41,27)	39,33 (33,10 ; 45,83)	36,21 (27,49 ; 45,65)	58,06 (39,08 ; 75,45)	71,43 (41,90 ; 91,61)
Taux de séroconversion, % (IC95 %)	15,45 (12,65 ; 18,59)	14,38 (10,65 ; 18,82)	8,79 (5,52 ; 13,12)	6,03 (2,46 ; 12,04)	9,68 (2,04 ; 25,75)	14,29 (1,78 ; 42,81)

1.2.2. Etude V70_27

L'étude V70_27 est une étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en simple aveugle, menée lors de la saison grippale 2010-2011 chez des adultes âgés de 65 ans et plus dans 4 pays (Colombie, Panama, Philippines, Etats-Unis). Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la sécurité du vaccin FLUAD (aTIV) en comparaison avec un vaccin sans adjuvant (TIV). Le vaccin aTIV était considéré comme supérieur aux vaccins TIV si :

- La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % du rapport des MGT au jour 22 (MGT aTIV / MGT aQIV) était supérieure à 1,5 ;
- La borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % de la différence de sujets ayant atteint une séroconversion (nb de sujets aTIV – nb de sujets aQIV) était supérieure à 10 %.

Au total, 7 082 participants ont été randomisés et vaccinés, dont 36 % étaient considérés comme des sujets présentant un « haut risque » (maladies chroniques sous-jacentes incluant insuffisance cardiaque congestive, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, trouble hépatique, insuffisance rénale et/ou troubles neurologiques/neuromusculaires ou métaboliques y compris le diabète sucré).

L'analyse de supériorité aTIV/TIV a inclus 6 961 participants (population FAS). Les rapports des MGT ont varié entre 1,14 et 1,6 avec une limite inférieure de l'IC à 95 % de 1,08 et les différences entre les taux de séroconversion ont varié de 3 % à 13,8 % avec une limite inférieure de l'IC à 95 % de 1 % (Tableau 4). L'objectif principal de supériorité du vaccin FLUAD par rapport à un vaccin sans adjuvant n'a pas été atteint pour les souches A/H1N1 et B. Pour la souche homologue A/H3N2, les deux critères de supériorité ont été atteints, à la fois le rapport de GMT au jour 22 et la différence de taux de séroconversion. Cependant, après ajustement pour prendre en compte les comparaisons multiples, la supériorité pour cette souche restait significative pour la séroconversion ($p=0,01$), mais n'était plus statistiquement significative pour le rapport de GMT ($p=0,055$). Les résultats étaient similaires pour les sujets identifiés comme étant à haut risque et ayant des comorbidités préexistantes.

Tableau 4 : Moyennes géométriques des titres et taux de séroconversion mesurés à J22 post-vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus (étude V70_27, population FAS)

Souches	aTIV N=3479	TIV N=3482	
	MGT (IC à 95 %)		Rapport des MGT, aTIV / TIV (IC à 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 à 95 %)		Différence des taux de séroconversion, aTIV – TIV (IC à 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)

Source : V70_27-01 Clinical Study Report, Table 6.3.1.1-4 et Table 6.3.1.1-5

Concernant la durée de persistance de la réponse immunitaire, les MGT en anticorps sur les souches homologues ont été mesurés 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.

A ce jour, il n'a pas été établi de corrélation de protection entre les taux spécifiques des titres d'anticorps après vaccination avec des vaccins grippaux inactivés, mais les données d'immunogénicité ont été utilisées comme une mesure indicative de l'efficacité du vaccin.

L'immunogénicité du vaccin FLUAD TETRA a été principalement étudiée dans l'étude V118_20. Ces données d'immunogénicité sont complétées par l'étude V70_27 ayant évalué l'immunogénicité du vaccin FLUAD (aTIV, version trivalente).

L'étude V118_20 a mis en évidence que le vaccin FLUAD TETRA a atteint le critère de non-infériorité par rapport aux comparateurs trivalents adjuvantés (aTIV) pour les 4 souches du virus grippal et de supériorité pour la souche B alternative non comprise dans les vaccins comparateurs aTIV. De plus, il convient de souligner que la réponse immunitaire développée avec le vaccin aTIV n'est ni affectée par l'âge des sujets vaccinés, ni par la présence de comorbidités.

L'étude V70_27 n'a pas permis de démontrer la supériorité, en termes d'immunogénicité, du vaccin FLUAD par rapport aux vaccins trivalents non adjuvantés, même si les titres d'anticorps et le pourcentage de séroconversion étaient supérieurs en valeur absolue. 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.

1.3. Efficacité clinique

1.3.1. Etude V118_18

L'étude V118_18 est une étude de phase 3 randomisée en simple aveugle, multicentrique conduite dans 12 pays au cours des saisons grippales 2016-17 de l'hémisphère nord et 2017 de l'hémisphère sud. Les résultats de cette étude ont fait l'objet d'une publication en février 2021 (9). Cette étude avait pour objectif de démontrer l'efficacité absolue du vaccin antigrippal quadrivalent avec adjuvant MF59 (aQIV) en utilisant un comparateur non grippal (le vaccin BOOSTRIX), 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 21 jours après la vaccination (et jusqu'à 180 jours après la vaccination ou jusqu'à

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 cours de l'étude, 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 grippale confondues, ont été rapportés : 122 cas dans le groupe aQIV et 151 cas dans le groupe BOOSTRIX. La majorité, 214 (78,4%) des 273 cas, ont été causés par la grippe A H3N2. La plupart des isolats caractérisés sur le plan antigénique n'étaient pas appariés à la souche vaccinale (118 [85 %] sur 139). L'efficacité globale du vaccin quelle que soit la souche virale était de 19,80 % (IC97,45 % [-5,27 ; 38,91]) et l'efficacité contre les souches ayant une correspondance antigénique avec les souches vaccinales était de 49,94 % (IC95 % [-24,03 ; 79,79]). L'objectif principal de l'étude, qui consistait à démontrer l'efficacité du vaccin aQIV chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmés par RT-PCR, n'a pas été atteint, le critère de succès statistique pré-spécifié n'ayant pas été atteint (limite inférieure de l'intervalle de confiance supérieure à 40 %).

Les résultats étaient similaires dans les analyses en sous-groupes selon l'âge (65-74 ans et 75-84 ans), selon la présence ou non de comorbidités et selon la saison grippale, même si l'efficacité vaccinale contre l'ensemble des cas de grippe confirmés semble plus élevée au cours de la saison 2016/17 dans les pays de l'hémisphère nord (EV = 26,60 % ; IC95 % [0,60 ; 45,80]) en comparaison avec la saison 2017 dans l'hémisphère sud (EV = 7,27 % ; IC95 % [-36,76 ; 37,12]), malgré le chevauchement des intervalles de confiance.

Pour expliquer l'absence de mise en évidence d'une efficacité vaccinale, les auteurs précisent que l'étude a été menée au cours de 2 saisons grippales au cours desquelles une inadéquation antigénique (*mismatch*) a été mise en évidence entre la souche A/H3N2 circulante et la souche A/H3N2 vaccinale. La plupart des cas de grippe rapportés au cours de l'étude étaient en effet liés à la souche virale A/H3N2 et la grande majorité (91 %) n'avait pas de correspondance antigénique avec les souches vaccinales (souches non appariées). Il convient de noter que le *mismatch* mis en évidence au cours de ces 2 saisons grippales a entraîné une diminution de l'efficacité observée dans une étude aux Etats-Unis pour l'ensemble des vaccins grippaux commercialisés : l'efficacité vaccinale rapportée était respectivement de 38 % [-10 ; 65] pour les vaccins TIV, de 15 % [-32 ; 45] pour les vaccins HD-TIV et de 18 % [-32 ; 49] pour les vaccins QIV (10). Néanmoins, dans l'étude V118_18, l'analyse restreinte aux cas de grippe confirmés par culture et pour lesquels il existait une correspondance antigénique entre souches virales et souches vaccinales n'a pas permis de mettre en évidence une efficacité du vaccin FLUAD TETRA. Toutefois, les effectifs inclus dans cette analyse secondaire étaient très faibles (7 cas dans le bras expérimental et 14 cas dans le bras contrôle), ce qui est susceptible d'expliquer, au moins partiellement, l'absence de différence statistiquement significative entre le bras expérimental et le bras contrôle en termes d'efficacité vaccinale.

Les données d'efficacité issues de l'étude V118_18 n'ont pas permis de démontrer l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA 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. L'absence de différence statistiquement significative observée entre le bras expérimental et le bras contrôle en termes d'efficacité vaccinale s'explique, au moins en partie, par la faible correspondance entre les souches circulantes au cours des saisons 2016/2017 et les souches vaccinales (mismatch).

Tableau 5 : Efficacité vaccinale contre les cas de grippe confirmés pour l'ensemble des souches et pour les souches ayant une correspondance antigénique avec les souches vaccinales (étude V118_18, population FAS) d'après Beran *et al.*, 2021 (9)

Souche	Nombre de cas		Efficacité vaccinale, % (IC 95 %)
	Vaccin aQIV N=3 368	Vaccin Boostrix N=3 372	
Efficacité vaccinale contre les cas de grippe confirmés par test RT-PCR pour l'ensemble des souches			
Toutes souches	122	151	19,80 (-5,27 ; 38,91)
A/H1N1	4	5	20,23 (-256,98 ; 82,17)
A/H3N2	96	118	19,23 (-9,82 ; 40,59)
B (Yamagata ou Victoria)	14	21	33,25 (-44,26 ; 69,12)
Efficacité vaccinale contre les cas de grippe confirmés par culture pour les souches grippales ayant une correspondance antigénique avec les souches vaccinales			
Toutes souches	7	14	49,94 (-24,03 ; 79,79)
A/H1N1	1	0	-
A/H3N2	4	8	49,90 (-66,39 ; 84,91)
B/Yamagata	2	6	66,64 (-65,27 ; 93,27)
B/Victoria	0	0	-

1.3.2. Données en vie réelle

L'efficacité en vie réelle du vaccin aTIV a été évaluée dans plusieurs études dont une revue systématique de la littérature récente, une revue systématique des données d'efficacité par l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) et quatre études rétrospectives.

Revue de la littérature par Coleman *et al.* en 2021 (11)

Une revue systématique de la littérature des données en vie réelle disponibles, ainsi qu'une méta-analyse a été réalisée par Coleman *et al.* en 2021 afin d'évaluer l'efficacité des vaccins grippaux trivalents adjuvantés ou quadrivalents 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).

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. Les essais cliniques randomisés par grappes (*Cluster Randomized Trials*) étaient également éligibles. 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 trivalent cultivé sur œuf à dose standard (TIV), un vaccin quadrivalent à dose standard (QIV) ou avec un vaccin trivalent à haute dose (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 2011/12 et 2019/20 au Canada, en Italie et au Royaume-Uni. L'estimation de l'efficacité vaccinale absolue poolée 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 poolée 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 2002/03 et 2016/17, en Italie et en Espagne. Son estimation poolée, 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 2006/07 et 2018/19, en Italie et aux États-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 poolée de 13,9 % [4,2 ; 23,5].
- En comparaison avec les vaccins QIV (4 études), une différence statistiquement significative a été mise en évidence, en faveur du vaccin aTIV, avec une efficacité vaccinale relative poolée de 13,7 % [3,1 ; 24,2].
- En comparaison avec les vaccins HT-TIV (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 États-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]).

Revue de la littérature par l'ECDC en 2020 (13)

Une revue systématique des données d'efficacité des différents vaccins indiqués dans la prévention de la grippe saisonnière a été réalisée en octobre 2020 par l'ECDC (13). Au total, 22 études observationnelles présentant des données d'efficacité sur les vaccins adjuvantés avec le MF59, en comparaison aux personnes non vaccinées, ont été incluses.

L'efficacité a été évaluée pour toutes les souches seules ou confondues. Ces études mettent en évidence une efficacité variable du vaccin aTIV, allant de 61,2 % (43,7 ; 73,3) pour la souche A/H1N1 à 10,6 % (-24,5 ; 35,7) pour la souche A/H3N2. Elles n'ont cependant qu'un faible niveau de preuve (Tableau 6). Les auteurs concluent que si les données disponibles montrent bien que les vaccins antigrippaux adjuvantés avec MF59 sont généralement plus efficaces que l'absence de vaccination dans la prévention de la grippe saisonnière, leur efficacité par rapport aux vaccins standards demeure incertaine et repose sur des données limitées.

Tableau 6 : Résumé des données d'efficacité en vie réelle disponibles pour les vaccins inactivés trivalents adjuvantés (aTIV) avec le MF59 dans la prévention des cas de grippes confirmés biologiquement (population de 65 ans et plus, en comparaison à l'absence de vaccination) d'après l'*European Centre for Disease Prevention and Control*, 2020 (13)

Souches grippales	Efficacité vaccinale, % (IC95 %)	Nombre d'études	Niveau de preuve (GRADE)
Toute	44,9 % (22,7 ; 60,8)	5 études observationnelles (saisons grippales : 2011/12 ; 2017/18 ; 2018/19)	Faible
A/H1N1	61,2 % (43,7 ; 73,3)	4 études observationnelles (saisons grippales : 2017/18 ; 2018/19)	Faible
A/H3N2	10,6 %* (-24,5 ; 35,7)	8 études observationnelles (saisons grippales : 2014/15 ; 2015/16 ; 2016/17 ; 2017/18 ; 2018/19)	Très faible
B	28,5 % (5,4 ; 46,0)	5 études observationnelles (saisons grippales : 2014/15 ; 2015/16 ; 2017/18)	Faible

* : efficacité vaccinale faible, fréquemment observée pour cette souche grippale du fait des glissements antigéniques

Autres études publiées depuis la revue de la littérature de Coleman *et al.* en 2021

Quatre autres études de cohorte rétrospective ont été menées récemment aux Etats-Unis chez les sujets âgés de 65 ans et plus, sur le vaccin aTIV au cours des saisons grippales 2017/18, 2018/19 et 2019/20.

Pelton et al., 2021 (14)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective conduite aux États-Unis chez des sujets âgés de 65 ans et plus au cours de la saison grippale 2018-19 (14). L'objectif principal est d'étudier l'efficacité vaccinale du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV-HD. Les principaux critères étudiés pour évaluer l'efficacité vaccinale étaient les hospitalisations ou les passages aux urgences liés à la grippe, les consultations pour grippe, les consultations aux urgences ou hospitalisations liées à un événement cardiovasculaire ou respiratoire, ainsi que les hospitalisations toutes causes.

Plus de 2 millions de personnes ont été incluses dans l'étude : 561 315 dans le groupe aTIV et 1 672 779 dans le groupe TIV-HD. Le vaccin aTIV était plus efficace que le vaccin TIV-HD dans la réduction des consultations liées à la grippe (efficacité vaccinale relative de 6,6 % ; IC95 % [2,8 ; 10,3] ; $p < 0,001$), ainsi que dans l'analyse réalisée en période de forte intensité grippale (efficacité vaccinale relative de 7,0 % ; IC95 % [2,6 ; 11,2] ; $p < 0,05$). Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les 2 vaccins sur la prévention des passages aux urgences ou des hospitalisations liées à la grippe (efficacité vaccinale relative de 2,0 % ; IC95 % [-3,6 ; 7,3]) quel que soit l'âge des sujets.

Les auteurs concluent que si l'efficacité vaccinale des vaccins aTIV et TIV-HD, évaluée par les hospitalisations ou les passages aux urgences liés à la grippe, étaient comparables, il y avait une efficacité vaccinale relativement supérieure du vaccin aTIV par rapport à TIV-HD dans la prévention des consultations liées à la grippe.

Izurieta et al., 2020 (15)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective conduite aux Etats-Unis chez les sujets âgés de 65 ans et plus couverts par Medicare au cours de la saison grippale 2019/20 (15).

Dans cette étude, les auteurs ont étudié l'efficacité vaccinale des différents vaccins antigrippaux (TIV-HD, aTIV, QIV dose standard cultivé sur œuf (QIVe-SD), QIV dose standard cultivé sur cellules (QIVc-SD) et QIV recombinant) sur la prévention des consultations aux urgences et des hospitalisations pour grippe. Parmi les 12,7 millions de personnes incluses dans cette étude, 56,2 % avaient reçu le vaccin TIV-HD, 20,1 % le vaccin aTIV, 12,3 % le vaccin QIVe-SD, 6,4 % le vaccin QIVc-SD et 5,0 % le vaccin QIV recombinant.

Les résultats d'efficacité rapportés avec les vaccins aTIV, dans la prévention des consultations aux urgences pour grippe, étaient significativement supérieurs à ceux rapportés avec les vaccins QIV SD (efficacité vaccinale ajustée = 8,2 % [4,2 ; 12,0]). De plus, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les vaccins TIV-HD et les vaccins aTIV (efficacité vaccinale ajustée = -1,6 % [-4,8 ; 1,6]), ni entre les vaccins aTIV et les vaccins QIV recombinants (efficacité vaccinale ajustée = 5,6 % [-0,6 ; 11,4]).

Concernant la prévention des hospitalisations pour grippe, les vaccins aTIV étaient significativement plus efficaces que les vaccins QIV SD (efficacité vaccinale ajustée = 6,8 % [1,4 ; 11,9]), avec aucune

différence d'efficacité significative rapportée entre les vaccins aTIV et les vaccins TIV-HD (efficacité vaccinale ajustée = 0,1 % [-4,1 ; 4,2]). Les auteurs concluent que les vaccins aTIV, TIV-HD et QIV recombinants, sont plus efficaces que les vaccins QIVe-SD dans la réduction des consultations aux urgences et des hospitalisations liées à la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus et qu'il existe une efficacité similaire des vaccins aTIV et TIV-HD.

Boikos et al., 2021 (16)

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective conduite aux Etats-Unis, chez les sujets âgés de 65 ans et plus, présentant une maladie chronique à haut risque de complications, au cours des saisons grippales 2017/18 et 2018/19 (16).

Les auteurs ont étudié l'efficacité vaccinale relative du vaccin aTIV par rapport aux vaccins TIV, TIV-HD et QIV dans la prévention des consultations médicales (en ville et à l'hôpital) liées à la grippe au sein de cette population à haut risque.

Une réduction significative du nombre de consultations médicales liées à la grippe a été rapportée dans le groupe aTIV par rapport au groupe QIV au cours des deux saisons grippales (EV relative de 7,1 % [3,3 ; 10,8] en 2017/18 et EV relative de 20,4 % [16,2 ; 24,4] en 2018/19). De même, aucune différence n'a été mise en évidence avec le vaccin TIV-HD, ni avec le vaccin TIV au cours de deux saisons grippales.

Les auteurs concluent que le vaccin aTIV présente un intérêt du vaccin par rapport au vaccin QIV chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des comorbidités.

Stuurman et al., 2021 (17)

A partir de la plateforme européenne DRIVE (*Development of Robust and Innovative Vaccine Effectiveness*), les auteurs ont estimé l'efficacité au cours de la saison 2019/2020 des différents vaccins contre la grippe commercialisés en Europe. Au cours de cette saison, la pandémie de Covid-19 a affecté à la fois surveillance et la circulation de la grippe dans l'ensemble des pays ayant fourni des données (Autriche, Italie, Royaume-Uni, Finlande, France, Roumanie et Espagne), si bien que la période de suivi a été arrêtée au 29 février 2020 dans cette analyse. Des estimations de l'efficacité vaccinale stratifiées par âge (6 m-17 ans, 18-64 ans, ≥65 ans) et ajustées par rapport aux facteurs de confusion ont été calculées et poolées dans une méta-analyse.

Les résultats de l'analyse poolée concernant le vaccin FLUAD (aTIV) chez les personnes âgées de 65 ans et plus montrent une efficacité vaccinale contre l'hospitalisation pour grippe de 52 % (IC 95 % 27-68). Compte tenu du nombre très limité de cas et de la largeur des intervalles de confiance, les auteurs n'ont pas effectué de comparaisons entre les vaccins, mais les intervalles se chevauchent pour les vaccins antigrippaux standards dont l'efficacité contre les hospitalisations a été estimée dans cette population des 65 ans et plus : 67 % (IC 95 % 8-88) pour FLUARIX TETRA (QIV), 43 % (IC 95 % -40-76) pour FLUCELVAX TETRA (QIV), 32 % (IC 95 % -355-90) pour INFLUVAC (TIV), 24 % (IC 95 % -150-87) pour INFLUVAC TETRA (QIV) et 48 % (IC 95 % -20-87) pour VAXIGRIP TETRA (QIV).

Malgré une hétérogénéité importante entre les études et un niveau de preuve considéré comme faible, les données en vie réelle disponibles ont permis, dans l'ensemble, de mettre en évidence l'efficacité vaccinale relative du vaccin aTIV (FLUAD, vaccin trivalent adjuvanté avec le MF-59) dans la prévention des cas de grippe chez les sujets âgés de 65 ans et plus lors de différentes saisons grippales.

La revue de la littérature de Coleman *et al.* en 2021 estime l'efficacité absolue des vaccins aTIV à 40,7 % [21,9 ; 54,9] pour la prévention des consultations en ambulatoire et à 58,5 % [40,7 ; 70,9] contre les hospitalisations pour grippe chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les auteurs de cette revue de la littérature récente concluent également que le vaccin aTIV est significativement plus efficace que les vaccins QIV cultivés sur œufs à dose standard (EV relative = 13,7 % [3,1 ; 24,2]) et que les vaccins TIV (EV relative = 13,9 % [4,2 ; 23,5]) contre les cas de grippe non confirmés biologiquement, l'efficacité des vaccins aTIV étant toutefois comparable à celle des vaccins TIV-HD (EV relative = 3,2 % [- 2,5 ; 8,9]). En parallèle, les auteurs d'une autre revue de littérature conduite en 2020 par l'ECDC concluent que si les données disponibles montrent bien que les vaccins antigrippaux adjuvantés avec MF59 sont généralement plus efficaces que l'absence de vaccination dans la prévention de la grippe saisonnière, leur efficacité par rapport aux vaccins standards demeure incertaine et repose sur des données limitées.

1.4. Tolérance

1.4.1. Données cliniques

La sécurité du vaccin aQIV (FLUAD TETRA), chez les personnes âgées de 65 ans et plus a été évaluée au cours de 2 études cliniques : V118_18 et V118_20. Au total, 4 269 personnes ont reçu le vaccin FLUAD TETRA au cours de ces études.

En complément, la tolérance et la réactogénicité du vaccin FLUAD (aTIV) ont été comparées au vaccin TIV (vaccin anti-grippal trivalent non adjuvanté) au cours de l'étude V70_27. En outre, un essai randomisé a comparé la tolérance et la réactogénicité du vaccin trivalent adjuvanté FLUAD (aTIV) par rapport au vaccin trivalent haute dose (TIV-HD) chez les sujets âgés de 65 ans et plus (18). Le vaccin FLUAD TETRA (aQIV) étant fabriqué selon le même procédé et ayant une composition similaire au vaccin FLUAD (TIV), il est attendu que le profil de tolérance du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) soit similaire à celui du vaccin FLUAD (aTIV).

1.4.2. Etude V118_18

Au cours de l'étude V118_18, la tolérance de FLUAD TETRA (aQIV) a été évaluée auprès de 3 381 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu le vaccin aQIV et de 3 380 le vaccin BOOSTRIX (Tableau 7).

Tableau 7 : Résumé des événements indésirables les plus fréquemment rapportés (étude V118_18)

Événements indésirables	aQIV (FLUAD TETRA) n (%)	BOOSTRIX N (%)
Population événements indésirables sollicités (de J1 à J7)	N=665	N=667
Tout événement indésirable sollicité	228 (34,3 %)	215 (32,2 %)
Tout événement indésirable sollicité local	162 (24,4 %)	131 (19,6%)
Tout événement indésirable sollicité systémique	128 (19,2 %)	109 (16,3%)
Population événements indésirables non sollicités (de J1 à J22)	N=3 380	N=3 377
Tout événement indésirable non sollicité	727 (21,5 %)	716 (21,2 %)
Tout événement indésirable non sollicité en lien avec le vaccin	303 (9,0 %)	261 (7,7 %)
Tout événement indésirable grave	238 (7,0 %)	234 (6,9 %)
Tout événement indésirable grave en lien avec le vaccin	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)
Événement indésirable ayant entraîné le décès	33 (1,0 %)	34 (1,0 %)
Événement indésirable ayant entraîné une maladie chronique	321 (9,5 %)	305 (9,0 %)
Événement indésirable ayant entraîné l'arrêt prématuré de l'étude	37 (1,1 %)	36 (1,1 %)

Les événements indésirables (EI) sollicités locaux les plus fréquents survenus après l'administration de FLUAD TETRA étaient des réactions au site d'injection : douleur au site d'injection (16,3 % dans le groupe aQIV *versus* 11,2 % dans le groupe poolé BOOSTRIX), des érythèmes (10,8 % vs 10,5 %, respectivement), des indurations (10,3 % vs 7,9 %, respectivement) ou des ecchymoses (2,9 % vs 2,6 %).

Les événements indésirables sollicités systémiques les plus fréquents rapportés étaient des céphalées (10,8 % pour aQIV et 8,3 % pour BOOSTRIX), la fatigue (10,5 % et 8,8 % respectivement), myalgies (7,7 % et 6,1 % respectivement) et les arthralgies (7,3 % et 6,6 % respectivement).

Les événements indésirables non sollicités étaient d'intensité légère ou modérée chez la plupart des sujets. La proportion de sujets ayant présenté des événements indésirables non sollicités sévères était similaire dans les 2 groupes (0,6 % et 0,4 % des sujets des groupes aQIV et BOOSTRIX, respectivement). Les événements indésirables non sollicités les plus fréquemment rapportés étaient des troubles généraux et anomalies au site d'administration (10,7 % et 9,7 % respectivement), des affections respiratoires, thoraciques et médiastinales (4,7 % et 3,4 % respectivement) et des infections et infestations (3,6 % et 3,4 % respectivement).

Les événements indésirables graves (EIG) étaient similaires dans le groupe FLUAD TETRA et BOOSTRIX (7,0 % vs 6,9 %, respectivement). Parmi ceux-ci, aucun n'a été considéré comme relié au vaccin aQIV par l'investigateur à l'exception un événement de type polyarthrite rhumatoïde signalé 218 jours après la vaccination. Par ailleurs, 321 sujets (9,5 %) dans le groupe aQIV et 305 (9,0 %) dans le groupe BOOSTRIX ont développé une nouvelle maladie chronique. Trois de ces événements ont été considérés comme potentiellement liés au vaccin aQIV : une hyperglycémie survenue à J23 post-vaccination chez un homme de 65 ans aux antécédents de goître, une radiculopathie survenue à J27 post-vaccination chez un homme de 69 ans sans antécédent particulier et le cas de polyarthrite rhumatoïde signalé dans les EIG. La fréquence des EI ayant entraîné la sortie de l'étude était faible (1,1 %) et identique entre les groupes (n=37 pour aQIV et n=36 pour BOOSTRIX). Un seul de ces événements a été considéré comme potentiellement lié au vaccin aQIV (fièvre).

Un total de 71 décès a été rapporté durant l'étude : 33 sujets du groupe aQIV et 34 sujets du groupe BOOSTRIX. Aucun n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin. Les causes de décès rapportées dans le groupe aQIV sont pour un tiers d'entre eux liés à une affection cardiaque (n=11 pour aQIV et n=16 pour BOOSTRIX).

Au vu des données issues de l'étude V118_18, le vaccin FLUAD TETRA apparaît globalement bien toléré. Aucun nouveau signal n'a été identifié et le profil de tolérance de ce vaccin était globalement similaire à celui du comparateur BOOSTRIX. La fréquence des événements indésirables sollicités locaux et systémiques était légèrement supérieure pour le vaccin aQIV par rapport au comparateur, mais la fréquence des événements indésirables sévères était faible et similaire entre les deux groupes. La proportion de décès était similaire entre les deux groupes, et aucun décès n'a été considéré comme étant lié aux vaccins de l'étude.

1.4.3. Etude V118_20

Au cours de l'étude V118_20, la tolérance de FLUAD TETRA (aQIV) a été évaluée auprès de 888 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu le vaccin aQIV, dont 444 ayant reçu le vaccin aTIV-1 et 444 le vaccin aTIV-2, deux vaccins trivalents adjuvantés servant de comparateur (Tableau 8).

Tableau 8 : Résumé des événements indésirables les plus fréquemment rapportés (étude V118_20)

Evénements indésirables, n (%)	aQIV n (%)	aTIV-1 n (%)	aTIV-2 n (%)
Population événements indésirables sollicités (de J1 à J7)	N=883	N=439	N=438
Tout événement indésirable sollicité	457 (51,8%)	214 (48,7%)	211 (48,2%)
Tout événement indésirable sollicité local	385 (43,6%)	170 (38,7%)	167 (38,1%)
Tout événement indésirable sollicité systémique	231 (26,2%)	107 (24,4%)	110 (25,1%)
Population événements indésirables non sollicités (de J1 à J181)	N=888	N=444	N=444
Tout événement indésirable non sollicité	176 (19,8%)	76 (17,1%)	91 (20,5%)
Tout événement indésirable non sollicité en lien avec le vaccin	39 (4,4%)	17 (3,8%)	19 (4,3%)
Tout événement indésirable grave	37 (4,2%)	28 (6,3%)	18 (4,1%)
Tout événement indésirable grave en lien avec le vaccin	0	0	0
Evénement indésirable ayant entraîné le décès	2 (0,2%)	0	0
Evénement indésirable ayant entraîné une maladie chronique	23 (2,6%)	16 (3,6%)	14 (3,2%)
Evénement indésirable ayant entraîné l'arrêt prématuré de l'étude	0	0	0

Les événements indésirables sollicités locaux les plus fréquents survenus après l'administration de FLUAD TETRA étaient des réactions au site d'injection : douleur au site d'injection (29,1 % pour aQIV, 23,8 % pour aTIV-1 et 25,5 % pour aTIV-2), des érythèmes (7,6 %, 7,4 % et 8,6 % respectivement), des indurations (7,0 %, 5,4 % et 5,3 % respectivement) ou des ecchymoses (2,5 %, 1,5 % et 1,5 % respectivement) dont 1 cas d'ecchymose sévère rapporté dans le groupe aQIV. Au total, une tendance

vers une fréquence augmentée d'EI locaux sollicités (essentiellement d'intensité légère) a été observée dans le groupe de sujets ayant reçu le vaccin aQIV, en comparaison aux vaccins aTIV-1 et aTIV-2. Aucune différence notable de fréquence n'a en revanche été notée entre les groupes aQIV et aTIV concernant les EI locaux sollicités d'intensité modérée et sévère.

Les événements indésirables sollicités systémiques les plus fréquents rapportés après l'administration de FLUAD TETRA étaient la fatigue (16,0 % dans le groupe aQIV vs 11,5 % et 15,4 % dans les 2 groupes aTIV), des céphalées (12,0 % dans le groupe aQIV vs 10,6 % à 11,3 % dans les 2 groupes aTIV) et les arthralgies (9,1 % dans le groupe aQIV vs 7,1 % et 8,5 % dans les 2 groupes aTIV). Les EI systémiques sollicités sévères étaient rares et avec des fréquences similaires entre les groupes, allant de 0,1 % à 0,7 % dans le groupe aQIV, et de 0 à 1,4 % dans les groupes aTIV.

La proportion de sujets ayant signalé au moins un EI non sollicité était de 19,8 % dans le groupe aQIV, et respectivement de 17,1 % et de 20,5 % dans les groupes aTIV-1 et aTIV-2. La proportion de sujets ayant présenté un EI non sollicité considéré comme étant lié au vaccin était comparable entre les 3 groupes aQIV, aTIV-1 et aTIV-2 : respectivement 4,4 %, 3,8 % et 4,3 %. La majorité des EI non sollicités était de sévérité légère à modérée.

La fréquence des événements indésirables graves (EIG) était similaire au sein des trois groupes (4,2 % pour aQIV, 6,3 % pour aTIV-1 et 4,1 % pour aTIV-2). Parmi ceux-ci, aucun n'a été considéré comme relié aux vaccins. Par ailleurs, la proportion de sujets ayant développé une nouvelle maladie chronique était comparable entre les trois bras (2,6 % dans le groupe aQIV, 3,6 % et 3,2 % dans les groupes aTIV-1 et aTIV-2 respectivement) et aucun n'a été considéré comme étant lié au vaccin. Deux événements d'intérêt particulier considérés comme non graves et non liés à la vaccination sont survenus dans le groupe aQIV et aTIV-1. Il s'agissait d'une pseudopolyarthrite rhizomélisque, apparue environ 4 mois après l'administration du vaccin aQIV et d'une forme légère de maladie d'Addison 6 mois après vaccination avec le vaccin aTIV-1.

Au cours de l'étude, 2 personnes (0,2 %) sont décédées dans le groupe aQIV. Aucun n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin : 1 décès de cause inconnue, survenu environ 3,5 mois après la vaccination, chez une personne de 72 ans aux antécédents multiples et 1 décès survenu environ 3 mois après la vaccination, chez un sujet de 72 ans décédé de « mort naturelle ».

Au vu des données issues de l'étude V118_20, le vaccin FLUAD TETRA apparaît globalement bien toléré et aucun nouveau signal n'a été identifié. Une proportion plus élevée d'événements indésirables sollicités locaux d'intensité légère a été observée avec le vaccin FLUAD TETRA en comparaison aux vaccins a-TIV et des proportions similaires ont été constatées au sein des trois groupes pour les autres types d'événements indésirables (événements sollicités locaux d'intensité modérée et sévère, événements indésirables sollicités systémiques, événements indésirables non sollicités et événements indésirables graves).

1.4.4. Etude V70_27

Au cours de l'étude V70_27, comparant le vaccin FLUAD (aTIV) au vaccin AGRIFLU (vaccin antigrippal trivalent non adjuvanté), 7 082 sujets ont reçu une injection, dont 3 545 dans le groupe FLUAD et 3 537 dans le groupe AGRIFLU (Tableau 9).

Tableau 9 : Résumé des événements indésirables les plus fréquemment rapportés (étude V70_27)

Événements indésirables, n (%)	aTIV n (%)	TIV n (%)
Population événements indésirables sollicités (de J1 à J7)	N = 3 505	N = 3 495
Tout événement indésirable sollicité	1 619 (46%)	1 164 (33%)
Tout événement indésirable sollicité local	1 137 (32%)	593 (17%)
Tout événement indésirable sollicité systémique	1 120 (32%)	902 (26%)
Population événements indésirables non sollicités (de J1 à J181)	N = 3 545	N = 3 537
Tout événement indésirable non sollicité	551 (16%)	570 (16%)
Tout événement indésirable non sollicité en lien avec le vaccin	154 (4%)	172 (5%)
Tout événement indésirable grave	264 (7%)	243 (7%)
Tout événement indésirable grave en lien avec le vaccin	1 (<1%)	3 (<1%)
Événement indésirable ayant entraîné le décès	52 (1%)	46 (1%)
Événement indésirable ayant entraîné une maladie chronique	227 (6%)	223 (6%)
Événement indésirable ayant entraîné l'arrêt prématuré de l'étude	52 (1%)	49 (1%)

La proportion d'événements indésirables sollicités rapportés était supérieure dans le groupe aTIV (46 %) par rapport au groupe TIV (33 %). La majorité des événements indésirables sollicités rapportés, locaux ou systémiques, étaient de sévérité légère à modérée et étaient résolus dans les 4 jours. Les événements indésirables locaux les plus fréquemment rapportés étaient la douleur au site d'injection (25 % dans le groupe aTIV vs 12 % dans le groupe TIV) et la sensibilité (21 % dans le groupe aTIV et 11 % dans le groupe TIV). Les événements indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la myalgie (15 % dans le groupe aTIV vs 10 % dans le groupe TIV), les maux de tête (13 % dans le groupe aTIV et 11 % dans le groupe TIV) et la fatigue (13 % dans le groupe aTIV et 10 % dans le groupe TIV).

Concernant les événements indésirables non sollicités, les événements les plus fréquemment rapportés étaient (≥ 1 %) : des rhinopharyngites (2 % dans chaque groupe), des maux de tête (1 % dans le groupe aTIV vs 2 % dans le groupe TIV), la toux (1 % dans chaque groupe), des infections des voies respiratoires hautes (1 % dans chaque groupe) et des vertiges (1 % dans chaque groupe). La fréquence des événements indésirables graves était similaire entre les 2 groupes de traitement (7 %). Les événements les plus fréquemment rapportés (≥ 1 %) étaient : des infections et infestations (2 % dans chaque groupe) et des affections cardiaques (2 % dans chaque groupe).

L'étude V70_27 a permis de comparer le profil de réactogénicité du vaccin FLUAD (aTIV) par rapport au vaccin AGRIFLU (TIV). La fréquence des événements indésirables était plus élevée chez les sujets ayant reçu le vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV (46 % vs 33 % respectivement). Cette réactogénicité plus fréquente est principalement due à une incidence plus élevée des événements indésirables de type douleur et sensibilité au site d'injection, ainsi que de myalgie post-vaccination, ce qui indique que l'ajout de l'adjuvant entraîne une nette augmentation de la réactogénicité du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV. Le pourcentage

d'événements indésirables non sollicités rapportés pour le vaccin aTIV était similaire à ceux des études V118_18 et V118_20.

1.4.5. Etude de Schmader *et al.*, 2021

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 (18).

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'intervalle de confiance à 95 % ne dépassait pas 5 %.

Au total, 757 sujets ont été inclus dans l'étude : 378 ont reçu le vaccin aTIV et 379 le vaccin TIV- HD. Pour le vaccin aTIV, la proportion de sujets avec une douleur modérée à sévère au site d'injection, ainsi que les autres types d'EI 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.

Concernant la différence de proportion d'EI sollicités modérés à sévères pour 4 symptômes (sensibilité au site d'injection, arthralgie, fatigue, malaise) le critère de non-infériorité n'a pas été atteint avec des différences respectivement de 1,6 % (IC95 % [-2,7 ; 5,9]), 1,8 % (IC95 % [-1,7 ; 5,4]), 3,2 % (IC95 % [-0,1 ; 7,3]), 1,8 % (IC95 % [-1,6 ; 5,4]). Des profils de tolérance similaires ont été observés dans la population globale et dans les deux sous-populations de sujets âgés de 65 à 79 ans et de sujets ≥80 ans.

Les événements indésirables graves ont été peu fréquents dans les deux groupes, ils étaient plus souvent retrouvés dans le groupé aTIV que dans le groupe TIV-HD (2,4 % vs 0,8 %, respectivement). Parmi ceux-ci, aucun événement indésirable grave n'a été considéré comme relié au vaccin de l'étude par l'investigateur. Au moins un EI local sévère, un EI systémique sévère et un EI local ou systémique sévère ont été rapportés dans chaque groupe (respectivement 3,7 % ; 2,1 % et 4,8 % pour le groupe aTIV et 2,9 % ; 1,6 % et 4,0 % pour le groupe TIV-HD). Aucun cas de réaction anaphylactique ou de syncope n'a été rapporté dans les 24 heures suivant la vaccination, de même aucun cas de décès, de syndrome de Guillain-Barré ou d'apparition de nouvelle pathologie immune n'a été observé au cours du suivi jusqu'à 43 jours.

L'étude de Schmader *et al.* en 2021 montre que le profil de tolérance globalement similaire du 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.

1.4.6. Données complémentaires

1.4.6.1. Résumé du profil de sécurité

Les données du résumé des caractéristiques du produit (RCP) sont basées sur les deux essais cliniques (V118_20 et V118_18). 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 (Tableau 10).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pour les deux études (respectivement pour V118_18 et V118_20) 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 %). La plupart des effets indésirables induits ont été rapportés comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus dans les 3 jours suivant la vaccination.

Tableau 10 : Effets indésirables rapportés à la suite de la vaccination chez les personnes âgées de 65 ans et plus lors des essais cliniques (résumé du profil de sécurité issu du RCP)

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de l'appétit	
Affections du système nerveux	Céphalées		
Affections gastro-intestinales		Nausées, diarrhées	Vomissements
Affections musculosquelettiques et systémiques		Myalgies, arthralgies	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection, fatigue	Ecchymose*, frissons, érythème, induration, syndrome grippal	Fièvre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

* ou contusion au site d'injection

1.4.6.2. Données post-commercialisation

Il n'existe actuellement aucune donnée issue de la surveillance après commercialisation pour FLUAD TETRA. Cependant, l'expérience après commercialisation avec FLUAD (formulation trivalente) peut être prise en compte pour FLUAD TETRA. Les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de la surveillance après commercialisation avec FLUAD (formulation trivalente) :

- *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Thrombopénie (de très rares cas étaient sévères, avec une numération plaquettaire inférieure à $5\ 000/\text{mm}^3$), lymphadénopathie.
- *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Gonflement étendu d'un membre vacciné durant plus d'une semaine, réaction de type cellulite au site d'injection (quelques cas de gonflement, douleur et rougeur s'étendant sur plus de 10 cm et durant plus d'une semaine).

- *Affections du système immunitaire* : Réactions allergiques incluant un choc anaphylactique (dans de rares cas), anaphylaxie, et angioedème.
- *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Faiblesse musculaire.
- *Affections du système nerveux* : Encéphalomyélite, syndrome de Guillain Barré, convulsions, névrite, névralgie, paresthésie.
- *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Réactions cutanées généralisées incluant érythème polymorphe, urticaire, prurit ou rash non spécifique.
- *Affections vasculaires* : Vasculite pouvant être associée à une atteinte rénale transitoire.

À ce jour, compte tenu de la récente AMM européenne de FLUAD TETRA, aucun PSUR (rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, en anglais *Periodic Safety Update Report*) portant sur des données européennes n'a été rédigé. et aucun nouveau signal, signal en cours ou signal validé n'a été identifié en Australie (AMM obtenue le 24 septembre 2019) et aux États-Unis (AMM obtenue le 21 février 2020) où le vaccin FLUAD TETRA est indiqué chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

D'après les données de tolérance et de réactogénicité disponibles, le vaccin aQIV est globalement bien toléré. Aucun nouveau signal n'a été identifié.

Dans l'étude V118_18, le vaccin FLUAD TETRA, le profil de tolérance de ce vaccin était globalement similaire à celui du comparateur BOOSTRIX. La fréquence des événements indésirables locaux et systémiques était légèrement supérieure pour le vaccin aQIV par rapport au comparateur, mais la fréquence des événements indésirables sévères était faible et similaire entre les deux groupes.

Dans l'étude V118_20, la fréquence des EI sollicités locaux était légèrement supérieure pour le vaccin FLUAD TETRA par rapport aux vaccins a-TIV et des proportions similaires ont été constatées pour les autres types d'événements indésirables (événements sollicités locaux d'intensité modérée et sévère, événements indésirables sollicités systémiques, événements indésirables non sollicités et événements indésirables graves).

Dans l'étude V70_27, le profil de réactogénicité du vaccin FLUAD (aTIV) a été comparé au vaccin AGRIFLU (TIV). La fréquence des événements indésirables était plus élevée chez les sujets ayant reçu le vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV (46 % vs 33 % respectivement). Cette réactogénicité plus fréquente est principalement due à une incidence plus élevée des événements indésirables de type douleur et sensibilité au site d'injection, ainsi que de myalgie post-vaccination, ce qui indique que l'ajout de l'adjuvant entraîne une nette augmentation de la réactogénicité du vaccin aTIV par rapport au vaccin TIV. Le pourcentage d'événements indésirables non sollicités rapportés pour le vaccin aTIV était similaire à ceux des études V118_18 et V118_20.

L'étude de Schmader *et al.* en 2021, comparant un vaccin adjuvanté (aTIV) à un vaccin haute dose (HD-TIV), montre que les profils de tolérance des vaccins aTIV TIV-HD sont similaires, 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.

Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) pour les deux études (respectivement pour V118_18 et V118_20) sont 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 %). La plupart des événements indésirables induits ont été rapportés comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus dans les 3 jours suivant la vaccination.

Compte tenu de la récente AMM européenne de FLUAD TETRA, les données après commercialisation sont encore très limitées et aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié à ce jour pour ce vaccin. Il est attendu que le profil de tolérance du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) soit similaire à celui du vaccin FLUAD (aTIV).

2. Recommandations internationales

A ce jour, le vaccin FLUAD TETRA a obtenu une autorisation de mise sur le marché en Australie le 24 septembre 2019 et aux États-Unis le 21 février 2020. Dans ces pays, comme en Europe, le vaccin FLUAD TETRA est indiqué chez les personnes âgées de 65 ans et plus, à la posologie de 1 injection de 0,5 mL.

Le vaccin FLUAD TETRA a déjà été intégré dans les stratégies vaccinales de certains pays pour les campagnes contre la grippe saisonnière :

- Aux États-Unis et en Italie, le vaccin aQIV peut être utilisé chez les personnes de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés (19, 20).
- En Australie, il est recommandé d'utiliser préférentiellement le vaccin aQIV pour les personnes âgées ≥65 ans pour la campagne 2020-2021. Si le vaccin aQIV n'est pas disponible, tous les autres vaccins antigrippaux commercialisés peuvent être administrés (le vaccin QIV-HD n'est pas mentionné dans les recommandations australiennes) (21).
- Au Royaume-Uni, il est recommandé d'utiliser préférentiellement le vaccin aQIV ou le vaccin QIV-HD pour les personnes âgées ≥65 ans. Si ces vaccins ne sont pas disponibles, les autres vaccins quadrivalents standards peuvent être administrés dans cette tranche d'âge (22, 23).

Au niveau international, le vaccin FLUAD TETRA a obtenu une autorisation de mise sur le marché chez les personnes âgées de 65 ans et plus en Australie, aux États-Unis et en Europe. Le vaccin FLUAD TETRA a déjà été intégré dans les stratégies vaccinales de certains pays pour les prochaines campagnes contre la grippe saisonnière, certains pays recommandent que ce vaccin soit utilisé de façon préférentielle par rapport aux vaccins standards (Australie, Royaume-Uni) et d'autres pays le recommandent au même titre que les autres vaccins antigrippaux commercialisés (États-Unis).

3. Conclusion

Le vaccin FLUAD TETRA est un vaccin quadrivalent, inactivé et contenant l'adjuvant MF59. Il a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe le 20 mai 2020 et est indiqué dans la prévention de la grippe saisonnière, chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Le laboratoire ARROW, en tant qu'exploitant en France pour le laboratoire SEQIRUS, a sollicité la Haute Autorité de santé (HAS) pour une demande d'intégration du vaccin FLUAD TETRA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière.

Dans le cadre de son évaluation, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques du vaccin FLUAD TETRA qui contient 15 µg d'hémagglutinine de chacune des quatre souches de virus grippal et l'adjuvant MF59 qui est conçu pour augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire.
- L'immunogénicité non-inférieure du vaccin FLUAD TETRA par rapport aux comparateurs trivalents adjuvantés (aTIV) pour les 4 souches du virus grippal et de supériorité pour la souche B alternative non comprise dans les vaccins comparateurs aTIV (étude V118_20).
- L'absence de démonstration de la supériorité en termes d'immunogénicité du vaccin aTIV FLUAD par rapport aux vaccins trivalents non adjuvantés (TIV), avec toutefois des titres d'anticorps plus élevés avec le vaccin aTIV en valeur absolue jusqu'à 12 mois après la vaccination (étude V70_27).
- L'absence de démonstration de l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA dans la prévention des cas de grippe (souches A et/ou B) confirmée par RT-PCR chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans l'étude V118_18 qui s'explique, au moins en partie, par la faible correspondance entre les souches circulantes au cours de l'étude et les souches vaccinales (mismatch).
- L'efficacité du vaccin aTIV (FLUAD) dans la prévention des cas de grippe constatée chez les sujets âgés de 65 ans et plus par plusieurs études observationnelles lors de différentes saisons grippales, malgré une hétérogénéité importante entre les études et un niveau de preuve considéré comme faible.
- La revue de littérature récente conduite par l'ECDC qui conclut que si les données disponibles montrent que les vaccins antigrippaux adjuvantés avec MF59 sont généralement plus efficaces que l'absence de vaccination dans la prévention de la grippe saisonnière, leur efficacité par rapport aux vaccins standards et fortement dosés demeure incertaine et repose sur des données limitées ;
- L'absence d'impact de l'âge et de la présence ou non de comorbidités sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin FLUAD TETRA (études V118_18, V70_27 et Boikos *et al.* 2021).
- L'ensemble des données de tolérance et de réactogénicité montrant que le vaccin FLUAD TETRA est globalement bien toléré (études V118_18 et V118_20). Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 10\%$) étant des douleurs au site d'injection, de la fatigue et des céphalées. La plupart des événements indésirables induits ont été rapportés comme étant d'intensité légère ou modérée et se sont résolus dans les 3 jours suivant la vaccination.
- Le profil de tolérance du vaccin FLUAD TETRA (aQIV) similaire à celui du vaccin FLUAD (aTIV), malgré une fréquence légèrement supérieure pour le vaccin FLUAD TETRA pour les événements indésirables locaux (étude V118_20).

- Le profil de tolérance satisfaisant du vaccin trivalent adjuvanté FLUAD mettant en évidence une réactogénicité augmentée par rapport aux vaccins non adjuvantés sans augmentation des évènements indésirables ayant un caractère de gravité (étude V70_27).
- Le profil similaire du vaccin aTIV par rapport au vaccin trivalent fortement dosé (HD-TIV) en termes de fréquence de survenue de la plupart des évènements locaux et systémiques modérés à sévères (étude de Schmader et al. 2021).
- L'absence de nouveau signal de sécurité identifié avec le vaccin FLUAD TETRA depuis sa commercialisation.
- L'intégration du vaccin FLUAD TETRA dans les stratégies vaccinales de plusieurs pays pour les prochaines campagnes contre la grippe saisonnière, certains pays recommandant son utilisation préférentielle par rapport aux vaccins standards (Australie, Royaume-Uni).

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin FLUAD TETRA peut 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. Conformément à son AMM, le vaccin FLUAD TETRA doit être utilisé à partir de l'âge de 65 ans.

La HAS précise que le vaccin FLUAD TETRA se distingue des autres vaccins antigrippaux commercialisés en France car il contient l'adjuvant MF59, conçu pour augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire, sans avoir à augmenter la quantité d'antigènes. Cette particularité peut présenter un avantage pour les populations connues pour avoir une réponse immunitaire sous-optimale telles que les personnes âgées de 65 ans et plus, du fait de l'immunosénescence, même si les données disponibles à ce jour sont insuffisantes pour confirmer cet avantage théorique. La HAS rappelle néanmoins que, comme pour les autres vaccins antigrippaux, une revaccination antigrippale annuelle est nécessaire, car l'immunité diminue au cours de l'année après la vaccination et les souches des virus grippaux en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.

Le vaccin FLUAD TETRA se présente sous la forme de seringues préremplies contenant une suspension blanche laiteuse. Il est nécessaire d'agiter doucement la seringue avant emploi. Une dose de 0,5 ml doit être injectée par voie intramusculaire uniquement, le site d'injection préférentiel étant le muscle deltoïde du haut du bras (contrairement aux autres vaccins antigrippaux commercialisés en France, il ne peut pas être administré par voie sous-cutanée profonde du fait de la réactogénicité liée à l'adjuvant). En raison des rares cas de réaction anaphylactique survenant après l'administration du vaccin, une surveillance médicale est recommandée après l'injection.

En outre, le vaccin FLUAD TETRA est contre-indiqué en cas de réaction allergique grave (par ex. anaphylaxie) à une vaccination antigrippale précédente et en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des composants de l'adjuvant, à l'un des excipients mentionnés ou à d'éventuelles traces de résidus tels que l'ovalbumine, la kanamycine et le sulfate de néomycine, le formaldéhyde, le bromure de cétyltriméthylammonium (CTAB) et l'hydrocortisone.

La HAS rappelle qu'il n'existe aucune donnée clinique disponible concernant l'administration concomitante de Fluad Tetra avec d'autres vaccins. La HAS rappelle néanmoins que l'administration concomitante des vaccins contre la grippe et la Covid-19 est possible, dès lors qu'une personne serait

éligible aux deux vaccinations¹. Conformément à son AMM, si FLUAD TETRA doit être administré en même temps qu'un autre vaccin, il doit être injecté à un site d'injection séparé et de préférence dans un membre différent. Il faut noter que les effets indésirables peuvent être intensifiés par toute co-administration.

¹ Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0069/AC/SESPEV du 23 septembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé venant compléter l'avis du 23 août 2021 relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3288556/fr/avis-n-2021-0069/ac/sespev-du-23-septembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-venant-completer-l-avis-du-23-aout-2021-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-complete-contre-la-covid-19

Références bibliographiques

1. Agence européenne des médicaments. Fluvad Tetra, suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin antigrippal (antigènes de surface, inactivé, avec adjuvant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluvad-tetra-epar-product-information_fr.pdf
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. FLUAD, suspension injectable en émulsion, vaccin grippal inactivé à antigènes de surface avec adjuvant MF 59C.1. Seringue préremplie B/1. Avis de la Commission de la transparence du 13 juin 2001. Saint-Denis: AFSSAPS; 2001.
3. Haute Autorité de Santé. 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 (CIP : 354 938-2). Avis de la Commission de la transparence du 16 juin 2010. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2010.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_962471/fr/gripguard-antigenes-de-surface-de-virus-grippal-avec-adjuvant-mf59c-1
4. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2021. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_090721.pdf
5. Haute Autorité de Santé. Utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière VAXIGRIPTETRA chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 3 ans. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2018.
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2867596/fr/utilisation-du-vaccin-contre-la-grippe-saisonniere-vaxigriptetra-chez-les-nourrissons-et-enfants-ages-de-6-mois-a-3-ans
6. Haute Autorité de Santé. Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186428/fr/place-du-vaccin-quadrivalent-haute-dose-efluelda-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-personnes-de-65-ans-et-plus
7. European Medicines Agency. Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module. London: EMA; 2016.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-clinical-module_en.pdf
8. Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, *et al.* Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* 2020;38(2):242-50.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.021>
9. Beran J, Reynales H, Poder A, Yu CY, Pitisuttithum P, Yuan LL, *et al.* Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. *Lancet Infect Dis* 2021;21(7):1027-37.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(20\)30694-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(20)30694-0)
10. Flannery B, Chung JR, Monto AS, Martin ET, Belongia EA, McLean HQ, *et al.* Influenza vaccine effectiveness in the United States during the 2016-2017 season. *Clin Infect Dis* 2019;68(11):1798-806.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy775>
11. Coleman BL, Sanderson R, Haag MD, McGovern I. Effectiveness of the MF59-adjuvanted trivalent or quadrivalent seasonal influenza vaccine among adults 65 years of age or older, a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses* 2021.
<http://dx.doi.org/10.1111/irv.12871>
12. McConeghy KW, Davidson HE, Canaday DH, Han L, Saade E, Mor V, *et al.* Cluster-randomized trial of adjuvanted versus nonadjuvanted trivalent influenza vaccine in 823 US nursing homes. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1233.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1233>
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. Stockholm: ECDC; 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-vaccines-systematic-review-efficacy.pdf>
14. Pelton SI, Divino V, Postma MJ, Shah D, Mould-Quevedo J, DeKoven M, *et al.* A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 influenza season. *Vaccine* 2021;39(17):2396-407.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.054>
15. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, *et al.* Comparative effectiveness of influenza vaccines among U.S. Medicare beneficiaries ages 65 years and older during the 2019-20 season. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1727.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1727>
16. Boikos C, Imran M, Nguyen VH, Ducruet T, Sylvester GC, Mansi JA. Effectiveness of the adjuvanted influenza vaccine in older adults at high risk of influenza complications. *Vaccines* 2021;9(8):862.
<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9080862>
17. Stuurman AL, Bicler J, Carmona A, Descamps A, Díez-Domingo J, Muñoz Quiles C, *et al.* Brand-specific influenza vaccine effectiveness estimates during 2019/20 season in Europe: results from the DRIVE EU study platform. *Vaccine* 2021;39(29):3964-73.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.05.059>
18. Schmader KE, Liu CK, Harrington T, Rountree W, Auerbach H, Walter EB, *et al.* Safety, reactogenicity, and

health-related quality of life after trivalent adjuvanted vs trivalent high-dose inactivated influenza vaccines in older adults: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021;4(1):e2031266.

<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.31266>

19. Advisory Committee on Immunization Practices, Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, *et al.* Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020-21 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(8).

<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6908a1>

20. Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2021-2022. Roma: Ministero della Salute; 2021.

https://fimp.pro/wp-content/uploads/2021/04/Circolare_Prevenzione_controllo_influenza_2021_22_DEF.pdf

21. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian Immunisation Handbook. Influenza (flu). Canberra: ATAGI; 2021.

<https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/influenza-flu>

22. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2021/22. London: JCVI; 2020.

<https://www.gov.uk/government/groups/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation>

23. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2022/23. London: JCVI; 2021.

<https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2021-10/JCVI%20Statement%20on%20Influenza%20Vaccines%202022-23.pdf>

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

