



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**AVIS D'EFFICIENCE**

# **EFLUELDA**

**Immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus  
pour la prévention de la grippe**

**Sanofi Aventis France**

**Date de validation par la CEESP : 25 juin 2020**

**Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle**



# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1. Avis de la CEESP</b> .....   | <b>5</b>  |
| 1.1. Sur le contexte.....  | 5         |
| 1.1.1. Indication.....   | 5         |
| 1.1.2. Revendications de l'industriel.....   | 5         |
| 1.1.3. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers.....   | 6         |
| 1.2. Sur l'analyse de l'efficience.....  | 6         |
| 1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....  | 6         |
| 1.2.2. En ce qui concerne l'efficience.....  | 6         |
| 1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire.....  | 8         |
| 1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique.....  | 8         |
| 1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire.....   | 8         |
| 1.4. Conclusion de la commission.....  | 8         |
| 1.5. Données complémentaires.....  | 9         |
| <b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b> .....  | <b>12</b> |
| 3.1. Contexte administratif.....   | 12        |
| 3.2. Contexte clinique.....  | 16        |
| 3.3. Essais cliniques.....   | 17        |
| <b>4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience</b> .....                          | <b>19</b> |
| <b>5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficience</b> ..... | <b>26</b> |
| <b>6. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience</b> .....                              | <b>29</b> |
| 6.1. Objectif de l'étude d'efficience.....   | 29        |
| 6.2. Choix structurants.....   | 30        |
| 6.3. Modélisation.....   | 33        |
| 6.3.1. Population simulée.....   | 33        |
| 6.3.2. Structure du modèle.....  | 33        |
| 6.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle.....   | 37        |
| 6.3.4. Estimation des paramètres intégrés au modèle.....   | 38        |
| 6.4. Mesure et valorisation des états de santé.....  | 57        |
| 6.4.1. Sources de données.....   | 57        |
| 6.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité.....                                       | 58        |
| 6.5. Mesure et valorisation des coûts.....   | 61        |
| 6.5.1. Coûts pris en compte.....   | 61        |
| 6.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts.....   | 63        |
| 6.6. Validation.....   | 66        |
| 6.7. Résultats présentés par l'industriel.....   | 68        |
| 6.7.1. Résultats de l'étude d'efficience.....  | 68        |
| 6.7.2. Résultats de l'analyse de coût.....   | 69        |
| 6.7.3. Résultats de santé.....   | 70        |
| 6.7.4. Autres résultats sur la saison grippale estimée.....  | 70        |
| 6.8. Analyse de l'incertitude.....   | 72        |
| 6.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation.....  | 72        |
| 6.8.2. Incertitude liée aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation.....                       | 72        |
| 6.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle.....  | 78        |
| 6.9. Discussion et conclusion.....   | 84        |
| 6.9.1. Discussion par l'industriel des résultats.....  | 84        |

|   |           |
|---|-----------|
| 6.9.2. Analyse et conclusion de la HAS.....   | 84        |
| <b>7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire .....</b> | <b>88</b> |
| 7.1. Objectif de l'analyse proposée .....   | 88        |
| 7.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....                       | 88        |
| 7.3. Méthode et hypothèses .....  | 93        |
| 7.4. Mesure et valorisation des coûts.....  | 95        |
| 7.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....                                | 97        |
| 7.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire .....                    | 100       |
| Echange avec l'industriel .....   | 104       |
| Table des tableaux .....  | 105       |
| Table des figures .....   | 108       |
| Documents support de l'analyse critique.....  | 109       |
| Bibliographie .....   | 109       |

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1. Sur le contexte

### 1.1.1. Indication

L'évaluation, présentée par le laboratoire Sanofi, soutient une demande d'inscription de EFLUELDA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'indication « immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus pour la prévention de la grippe ».

Son AMM a été obtenue en France le 14 avril 2020 selon une procédure décentralisée.

EFLUELDA est un vaccin injectable quadrivalent contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (A/H1N1 et A/H3N2) et deux de type B (B/Yamagata et B/Victoria). Il s'agit d'un vaccin grippal « haute dose » (HD), contenant 60 µg d'hémagglutinine (HA) pour chacune des 4 souches virales, soit 4 fois plus d'antigènes par souche qu'un vaccin à dose standard (SD). Il a été développé uniquement chez les personnes de 65 ans et plus ; la population cible peut être estimée au maximum à 13,1 millions de personnes par campagne de vaccination.

Le vaccin à haute dose est déjà commercialisé dans sa forme trivalente à l'étranger sous le nom de FLUZONE HD : aux Etats-Unis depuis 2010, au Canada depuis 2016 et en Australie depuis 2018. En Europe, il a obtenu une AMM nationale en décembre 2018 uniquement au Royaume-Uni et le JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) l'a recommandé chez les personnes de 65 ans et plus ; cependant il n'est pas éligible au remboursement par le programme du NHS en raison de son prix élevé. Les recommandations et les prises en charge par la collectivité du vaccin trivalent haute dose à l'étranger sont précisées dans le Tableau 3 (p.14).

En France, aucun vaccin grippal à haute dose n'est actuellement disponible. Les quatre vaccins autorisés contre la grippe saisonnière pour l'immunisation active des adultes et des enfants sont des vaccins quadrivalents, injectables, à dose standard (15 µg d'HA par souche) (FLUARIX TETRA, VAXIGRIPE TETRA, INFLUVAC TETRA et FLUCELVAX TETRA). À ce jour, les recommandations vaccinales ne font pas de distinction parmi les différents vaccins disponibles.

En amont de ce dossier d'efficience, le laboratoire Sanofi a déposé une demande de recommandation préférentielle de EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents dose standard dans la population des plus de 65 ans. Dans sa recommandation vaccinale du 20/05/2020, la Haute Autorité de Santé « estime que le vaccin EFLUELDA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins grippaux, selon son AMM c'est-à-dire à partir de l'âge de 65 ans 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 ».

### 1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu de niveau trois (ASMR III) ;
- un prix de de ████████ € PPTTC.

Au prix revendiqué, l'industriel estime :

- un RDCR de 35 723 €/QALY versus les vaccins quadrivalents dose standard ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur trois ans.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de EFLUELDA est estimé par l'industriel à ████████ d'euros TTC annuel en 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation dans son formulaire de dépôt auprès de la CEESP.

L'industriel revendique également un impact sur l'organisation des soins du fait des hospitalisations évitées et de la réduction du recours aux soins (urgences et consultations médicales) en période hivernale. Les éléments du dossier permettent en partie de documenter cet impact.

### 1.1.3. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

## 1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique est d'évaluer l'efficience de EFLUELDA dans la prévention de la grippe chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux vaccins grippaux quadrivalents inactivés à dose standard au cours d'une campagne vaccinale moyenne, ainsi que d'estimer l'impact de EFLUELDA en termes de nombre évités de cas de grippe, d'hospitalisations liées à la grippe et de décès liés à la grippe.

### 1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative de EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France, nécessitant de poser une hypothèse assimilant l'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD à celle démontrée pour TIV-HD versus TIV-SD ;
- la méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe qui est (1) insuffisamment présentée (source de données, définition des hospitalisations retenues), (2) reposant sur une approche et des calculs différents de ceux retenus pour les autres événements et (3) une validation par des sources externes insuffisante ;
- l'absence d'identification ou de mesure de nombreux postes de coûts, sans justification, (1) à court terme sur la saison grippale de 6 mois et (2) à plus long terme sur l'horizon temporel vie entière ;
- la validation externe insuffisante concernant le nombre d'hospitalisations pour grippe et l'absence de validation croisée avec les résultats des évaluations économiques publiées.

### 1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, le RDCR de EFLUELDA est estimé par l'industriel à 35 723 €/QALY versus le vaccin quadrivalent dose standard (QIV-SD) dans la population de 65 ans et plus (prix de █████ € TTC, horizon vie entière).

Le différentiel moyen d'année de vie ajustée sur la qualité de vie par personne en faveur de EFLUELDA est de █████, ce qui s'explique par un nombre relativement faible de décès évités (764 décès évités sur une population cible de 13 133 254 individus) et une réduction limitée du nombre de cas de grippe (57 208 cas, soit -8%) par rapport aux vaccins quadrivalents dose standard. Pour obtenir ces impacts de santé, il faut consentir à un surcoût moyen par personne de + █████ € (████% ), porté exclusivement par le coût moyen d'acquisition du vaccin EFLUELDA (████ €). Ce surcoût n'est pas compensé par les économies attendues en raison d'une réduction des hospitalisations ou des consultations (-0,81 €).

Alors que le principal impact attendu du vaccin EFLUELDA en termes de coût est de diminuer le nombre d'hospitalisations chez les individus de plus de 65 ans (1 728 hospitalisations évitées), l'impact sur les coûts totaux est finalement assez limité du fait d'une proportion faible (3%) des patients infectés par la grippe qui sont finalement hospitalisés.

A partir des données fournies par l'industriel, le SEESP estime que le coût supplémentaire à consentir pour acquérir le vaccin EFLUELDA est respectivement de [REDACTED] € pour éviter un cas supplémentaire de grippe, de [REDACTED] € pour éviter une hospitalisation supplémentaire attribuable à la grippe et de [REDACTED] € pour éviter un décès supplémentaire attribuable à la grippe. Pour rappel, l'industriel estime le coût moyen d'une hospitalisation attribuable à la grippe à 5 938 €.

Il est à noter que les résultats sont davantage en faveur de EFLUELDA dans la sous-population de 75 ans et plus du fait d'une probabilité plus importante d'être hospitalisé pour la grippe ou ses complications et par conséquent d'un gain d'efficacité plus élevé : le RDCR est de 22 012 €/QALY et le SEESP estime que le coût supplémentaire à consentir pour acquérir EFLUELDA est de [REDACTED] € pour éviter une hospitalisation attribuable à la grippe. L'analyse réalisée par le SEESP dans la sous-population de 65-74 ans suggère un bénéfice économique nettement moins favorable, avec un RDCR de 72 156 €/QALY.

L'analyse de l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance de 80% que le vaccin EFLUELDA soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer 50 133 €/QALY (soit +40%). Cela traduit une forte incertitude sur les paramètres introduits dans le modèle.

Ce degré d'incertitude forte provient tout particulièrement de **l'efficacité relative de EFLUELDA versus QIV-SD**, avec :

- d'une part, une incertitude non quantifiable du fait de l'absence de données d'efficacité comparatives directes ou indirectes de EFLUELDA versus QIV-SD ;
- et d'autre part, une incertitude quantifiable de l'efficacité relative de TIV-HD versus TIV-SD (24,2%, IC95% = [9,7% ; 36,5%]) provenant de l'essai pivot FIM12, qui est appliquée à EFLUELDA versus QIV-SD. Considérer une efficacité relative de 9,7% conduit à augmenter le RDCR de +159% (92 416 €/QALY). Cette hypothèse basse d'efficacité relative est conservatrice en l'absence d'étude démontrant la supériorité clinique de EFLUELDA versus QIV-SD et conduit à une diminution de seulement 3% du nombre de cas de grippe. Une hypothèse d'efficacité haute (36,5%) conduit à diminuer le RDCR de 36% (22 943€/QALY).

Par ailleurs, **le prix du vaccin EFLUELDA** est un paramètre déterminant de l'évaluation sachant que le prix revendiqué est [REDACTED] fois plus élevé que le prix d'un vaccin quadrivalent dose standard ([REDACTED] € PPTTC versus 10,25 €). Une réduction du prix de 50% ([REDACTED] € PPTTC) diminue le RDCR de 73% (9 777 €/QALY) dans la population totale de 65 ans et plus, et de 75% (5 424 €/QALY) dans la sous-population de 75 ans et plus (analyse SEESP).

Enfin, la prise en compte de l'impact direct de la vaccination sur les hospitalisations potentiellement liées à la grippe conduit à des résultats plus favorables. En effet, les paramètres d'efficacité retenus et les probabilités estimées d'être hospitalisé ne portent pas sur des hospitalisations liées à des cas de grippe confirmés ; conduisant à un risque de prendre en compte des hospitalisations non imputables à la grippe et un effet non lié au vaccin.

La CEESP souligne l'importance d'interpréter les résultats en considérant les éléments suivants :

- Les résultats sont fondés sur des résultats d'efficacité de TIV-HD versus TIV-SD. La transposabilité de ces résultats d'efficacité aux formes quadrivalentes repose sur une hypothèse non démontrée d'équivalence de l'effet relatif des formes haute dose versus dose standard entre les vaccins quadrivalents et trivalents.
- La modélisation est restreinte à la simulation d'une saison grippale « moyenne », ce qui ne permet pas de prendre en compte la dynamique de la maladie et les impacts de la vaccination en fonction des souches prédominantes. Cette limite ne permet pas de prendre en compte la variabilité de l'efficience en fonction des souches circulantes au cours des saisons grippales.
- Le niveau de RDCR (35 723 €/QALY) est à interpréter à l'aune des ratios estimés dans la grippe : pour information, une revue systématique de la littérature (Shields et al 2017) rapporte

un RDCR des vaccins quadrivalents versus trivalents dans des populations de 65 ans et plus inférieurs à 12 000 €/QALY en Europe.

### 1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

#### 1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de EFLUELDA est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves importantes. Les modèles d'efficience et d'impact budgétaire étant les mêmes, les réserves mentionnées pour l'évaluation de l'efficience s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire.

#### 1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué pour le vaccin EFLUELDA, et sous les hypothèses de parts de marché de l'industriel, l'impact budgétaire associé à l'introduction du vaccin quadrivalent haute dose dans la stratégie vaccinale pour la population de 65 ans plus est estimé à environ [REDACTED] d'euros sur 3 ans. Cet impact budgétaire correspond à [REDACTED] personnes vaccinées sur 3 ans par EFLUELDA parmi une population rejointe totale de 20 487 877 personnes vaccinées ; les autres personnes étant vaccinées avec un vaccin quadrivalent dose standard.

Cet impact budgétaire représente une augmentation de la dépense de +49,6% dans l'indication par rapport à la stratégie de vaccination actuelle fondée sur l'usage des vaccins quadrivalents dose standard. L'augmentation des dépenses pour l'assurance maladie serait moindre dans le cas où EFLUELDA serait introduit dans la stratégie vaccinale uniquement pour les personnes de 75 ans et plus : l'impact budgétaire serait de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de la dépense de +37%.

L'introduction de EFLUELDA dans la stratégie vaccinale pour les personnes de 65 ans et plus conduit à une augmentation de +197% des dépenses consacrées à l'acquisition des vaccins, avec une augmentation nette de plus de [REDACTED] de ce poste de coût. En particulier, la stratégie vaccinale avec EFLUELDA amène à consacrer 53% des dépenses totales à l'acquisition des vaccins, versus 27% dans la stratégie de vaccination actuelle. Cette forte augmentation des coûts d'acquisition s'explique par un prix revendiqué du vaccin EFLUELDA [REDACTED] fois plus élevé que le prix des vaccins dose standard actuellement disponibles et remboursables en France. Une réduction de 20% du prix de EFLUELDA réduit l'impact budgétaire de 29%, soit un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur les dépenses de l'assurance maladie.

En tout état de cause, les économies potentiellement réalisées sur les postes relatifs aux consultations et aux hospitalisations ([REDACTED] d'euros) avec l'intégration du vaccin EFLUELDA ne permettent pas de compenser les surcoûts associés à l'acquisition de EFLUELDA.

Il est à noter que l'industriel fait une hypothèse très optimiste de pénétration du marché par EFLUELDA de [REDACTED] % dès la saison grippale 2020/21, alors que la recommandation vaccinale publiée le 20 mai 2020, après le dépôt de la demande d'inscription d'EDLUELDA, ne recommande pas de façon préférentielle EFLUELDA par rapport aux autres vaccins disponibles en France.

### 1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique est d'avis que :

- dans la population de 65 ans et plus, le RDCR de EFLUELDA est de 35 723 €/QALY par rapport aux vaccins quadrivalents dose standard en supposant une réduction du risque de grippe de 24,2%. Compte tenu de l'incertitude sur la mesure de cet effet relatif, le RDCR pourrait varier entre 22 943€/QALY avec une réduction du risque plus élevée (36,5%) et 92 416 €/QALY avec une réduction du risque plus faible (9,7%) ;



- le prix revendiqué de EFLUELDA est [REDACTED] plus élevé que celui des vaccins disponibles en France ; une baisse de 50% de son prix conduit à un RDCR de 9 777 €/QALY, ce qui est proche des RDCR rapportés dans la littérature pour les vaccins quadrivalents versus trivalents à dose standard ;
- l'impact budgétaire associé à l'introduction de EFLUELDA s'élève à environ [REDACTED] d'euros sur 3 ans, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie dans l'indication de 49,6%, pour une population cible annuelle de 13,1 millions de personnes de 65 ans et plus ;
- les dépenses consacrées à l'acquisition des vaccins sont augmentées de +197% [REDACTED] d'euros) et ne sont que très partiellement compensées par les économies engendrées par les événements évités (hospitalisations et consultations médicales) ;
- l'introduction de EFLUELDA uniquement dans la population de 75 ans et plus, considérée comme plus à risque de décès et de complications graves de la grippe, entraîne un niveau de RDCR inférieur (22 012 €/QALY) et un taux d'augmentation des dépenses de l'assurance maladie par rapport à une stratégie vaccinale sans EFLUELDA moins important (+37%) que si EFLUELDA est introduit dans la population cible totale.
- le très faible impact sur les résultats de santé et l'organisation du système de soins ne permet pas de justifier une telle augmentation des coûts d'acquisition du vaccin, ce qui implique la nécessité d'une forte baisse du prix revendiqué pour EFLUELDA.

## 1.5. Données complémentaires

Des données d'efficacité clinique comparative de EFLUELDA versus les vaccins quadrivalents dose standard actuellement disponibles en France et versus les vaccins en cours d'obtention d'une AMM qui seront à court terme disponibles en France sont nécessaires, dans le cadre d'un essai clinique ou d'un essai pragmatique.

Par ailleurs, considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, notamment en documentant de façon plus précise les hospitalisations pour complications liées directement à un cas de grippe. La définition des hospitalisations à prendre en compte pour mesurer l'impact de la vaccination est un paramètre clé de l'évaluation médico-économique.

Par ailleurs, l'impact de la vaccination sur le recours aux soins de ville est peu documenté dans cette primo-évaluation. Une attention particulière doit être portée sur le fait de documenter clairement l'impact organisationnel de la vaccination sur le recours aux soins de ville (consultations, prescriptions, analyses biologiques, etc.).

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

| Libellé de la réserve   | - | + | ++ |
|---|---|---|----|
| <b>Choix structurants</b>   |   |   |    |
| Seules les personnes de plus de 75 ans ont fait l'objet d'une analyse en sous-population. Les résultats d'efficience et économiques spécifiques à la sous-population des 65-74 ans ne sont pas connus.  | - |   |    |
| <b>Modélisation</b>   |   |   |    |
| Caractéristiques de la population simulée non présentées et représentativité de cette population non documentée.  | - |   |    |
| Apport limité de la modélisation d'une saison grippale moyenne ne prenant pas en compte l'impact sur les résultats de la prédominance de certaines souches.   | - |   |    |
| Absence de donnée d'efficacité clinique comparative de EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France, nécessitant de poser une hypothèse assimilant l'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD à celle démontrée pour TIV-HD versus TIV-SD.  |   | + |    |
| Présentation insuffisante de la méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe (source de données, définition des hospitalisations retenues), reposant sur une approche et des calculs différents de ceux retenus pour les autres événements, cumulée à une validation externe insuffisante. L'impact de ce paramètre sur les résultats est important.  |   | + |    |
| Présentation insuffisante de la méthode d'estimation du nombre de consultations et de décès conditionnel à un cas de grippe.  | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b>  |   |   |    |
| Valeurs d'utilité de la population générale fondée sur une étude ancienne de 2001-2003.   | - |   |    |
| Hypothèse d'une utilité journalière identique en cas de grippe entre les personnes de 65-74 ans et les personnes de 75 ans et plus, sans justification et en se basant sur une source de données non détaillée.   | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>   |   |   |    |
| De nombreux postes de coûts n'ont pas été identifiés ou mesurés, sans justification. <ul style="list-style-type: none"> <li>- A court terme sur la saison grippale de 6 mois : passages aux urgences, prise en charge des complications, coûts de traitements médicamenteux de la grippe, transports, prise en charge de EI ;</li> <li>- A plus long terme sur l'horizon temporel vie entière : prise en charge à domicile ou en institutionnalisation en raison de la perte d'autonomie des personnes âgées à la suite d'une hospitalisation.</li> </ul> |   | + |    |
| Méthode de valorisation d'un séjour hospitalier pour grippe non présentée (impact mineur sur les résultats).  | - |   |    |
| <b>Résultats et analyses de sensibilité</b>   |   |   |    |
| Validation externe insuffisante concernant le nombre d'hospitalisations pour grippe. Aucune validation croisée avec les résultats des évaluations médico-économique publiées.   |   | + |    |

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

| Libellé de la réserve  | - | + | ++ |
|--|---|---|----|
| Apport limité de la modélisation d'une saison grippale moyenne ne prenant pas en compte l'impact sur les résultats de la prédominance de certaines souches.  | - |   |    |
| Absence de donnée d'efficacité clinique comparative de EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France, nécessitant de poser une hypothèse assimilant l'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD à celle démontrée pour TIV-HD versus TIV-SD.   |   | + |    |
| Présentation insuffisante de la méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe insuffisante (source de données, définition des hospitalisations retenues, calculs réalisés non adaptés), approche non homogène par rapport aux autres événements, cumulée à une validation externe insuffisante. L'impact de ce paramètre sur les résultats est important. |   | + |    |
| Présentation insuffisante de la méthode d'estimation du nombre de consultations et de décès conditionnel à un cas de grippe.   | - |   |    |
| De nombreux postes de coûts n'ont pas été identifiés ou mesurés à court terme, sans justification : passages aux urgences, prise en charge des complications, coûts de traitements médicaux de la grippe, transports, prise en charge de EI.   |   | + |    |
| Méthode de valorisation d'un séjour hospitalier pour grippe non présentée et non adaptée à la perspective de l'assurance maladie (impact mineur sur les résultats).  | - |   |    |
| Validation externe insuffisante concernant le nombre d'hospitalisations pour grippe.<br>Aucune validation croisée avec les résultats des évaluations médico-économique publiées.   |   | + |    |

### 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

#### 3.1. Contexte administratif

| Objet  | Description   |
|--|---|
| Traitement   | EFLUELDA, vaccin grippal quadrivalent -inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA/souche (QIV-HD).<br>La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chaque année. La posologie de QIV-HD est une dose de 0,7 mL/an chez les personnes âgées de 65 ans et plus.<br>Le vaccin doit être injecté préférentiellement par voie intramusculaire mais il peut également être administré par voie sous-cutanée. Le site d'injection recommandé est le deltoïde.  |
| Laboratoire  | Sanofi Aventis France   |
| Domaine thérapeutique  | Vaccin  |
| Motif de l'examen  | Primo-inscription   |
| Listes concernées  | Spécialités remboursables aux assurés sociaux<br>Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)  |
| Indication de l'AMM  | EFLUELDA a obtenu l'AMM le 14 Avril 2020 en France selon une procédure décentralisée.<br>« EFLUELDA est indiqué dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus pour la prévention de la grippe. »   |
| Indication demandée au remboursement   | « EFLUELDA est indiqué dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus pour la prévention de la grippe.<br>EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »<br>Ce dossier fait l'objet d'une demande de recommandation préférentielle du vaccin grippal inactivé quadrivalent haute dose (60 µg) par rapport aux vaccins grippaux inactivés dose standard (15 µg) pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus dans le cadre de la stratégie vaccinale vis-à-vis de la grippe saisonnière. |
| SMR revendiqué   | SMR important   |
| ASMR revendiquée   | ASMR III  |
| Statut particulier   | -   |
| ATU  | -   |
| Prix revendiqué  | Coût unitaire : ■■■■ € PFHT, soit ■■■■ € PPTC   |
| Estimations (industriel)<br>- Population cible<br>- Dépense moyenne/patient<br>- Montants remboursables<br>- CA annuel | Population cible annuelle : 13 133 254 individus<br>Population rejointe estimée sur 3 ans : ■■■■ individus<br>Dépense annuelle moyenne par patient : ■■■■ €<br>Montant remboursable attendu à 3 ans : ■■■■ €<br>CA prévisionnel : ■■■■.   |

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>AMM à l'étranger</b> | QIV-HD a obtenu son AMM aux USA en novembre 2019.<br>Le vaccin grippal HD a d'abord été développé sous forme trivalente (trois souches virales, deux A et une B) et a obtenu une AMM aux Etats-Unis où il est commercialisé depuis 2009 (FLUZONE HD / vaccin inactivé trivalent haute dose [TIV-HD]). Il a depuis obtenu une AMM au Canada, en Australie, au Brésil et au Royaume-Uni. Au total 25 564 individus ont été vaccinés avec TIV-HD au cours des différents essais cliniques conduits aux Etats-Unis et au Canada (incluant l'étude FIM12 versus le vaccin TIV-SD). |
|-------------------------|---|

*AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises*

Tableau 3. Les recommandations à l'étranger pour le vaccin trivalent haute dose (TIV-HD) et sa prise en charge

| Pays   | Date d'AMM<br>Date de commercialisation | Recommandations vaccinales*   | Vaccins recommandés chez les 65 ans et plus  | Place du TIV-HD *  | Prise en charge   | Prix publié  |
|--|---|---|--|--|---|--|
| <b>Etats-Unis</b><br>(ACIP)<br><i>Source: Advisory Committee on Immunization Practices, Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Walter EB, Fry AM, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2019-20 influenza season. MMWR Recomm Rep 2019;68(3):1-21</i> | 2009<br>2010                            | <p>La vaccination est recommandée en routine chez tous les sujets de plus de 6 mois qui n'ont pas de contre-indications.</p> <p>Les personnes les plus à risque sont ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous les enfants de 6 à 59 mois ;</li> <li>- toutes les personnes âgées ≥50 ans ;</li> <li>- les adultes et enfants avec une maladie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, neurologique, hématologique ou métabolique ;</li> <li>- les personnes immunodéprimées ;</li> <li>- les femmes enceintes ;</li> <li>- les obèses ;</li> <li>- les personnes résidents en maisons de retraite ou en établissements de soins de longue durée ;</li> <li>- les enfants et adolescents recevant de l'aspirine et à risque de Syndrome de Reye ;</li> <li>- les Amérindiens.</li> <li>- les professionnels de santé ou les personnes en contact et aidants de personnes à risque</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>-TIV adjuvanté</li> <li>-TIV-HD</li> <li>-QIV-SD</li> <li>-QIV-recombiné</li> </ul> | Le vaccin TIV-HD est recommandé dans la population des sujets âgés de 65 ans et plus, aucun type de vaccin grippal n'est privilégié.   | Prise en charge de TIV-HD par Medicare, Medicaid, Assurances privées.   | Oui  |
| <b>Canada</b><br>(NACI)<br><i>Source: National Advisory Committee on Immunization (NACI), Zhao L, Young K, Gemmill I. Summary of the NACI seasonal influenza vaccine statement for 2019–2020. Can Commun Dis Rep 2019;45</i>   | 2015<br>2016                            | <p>La vaccination est recommandée en routine chez tous les sujets de plus de 6 mois qui n'ont pas de contre-indications.</p> <p>Les personnes les plus à risque sont ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tous les enfants de 6 à 59 mois ;</li> <li>- toutes les personnes âgées ≥50 ans ;</li> <li>- les adultes et enfants avec une maladie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, neurologique, hématologique ou métabolique ;</li> <li>- les personnes atteintes de cancers et immunodéprimées ;</li> <li>- les femmes enceintes ;</li> <li>- les obèses ;</li> <li>- les personnes résidents en maisons de retraite ou en établissements de soins de longue durée ;</li> <li>- les enfants et adolescents recevant de l'aspirine et à risque de Syndrome de Reye ;</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-TIV-SD</li> <li>-TIV adjuvanté</li> <li>-TIV-HD</li> <li>-QIV-SD</li> </ul>        | <p>Dans la population des sujets âgés de 65 ans et plus, le vaccin TIV-HD est recommandé préférentiellement au vaccin TIV-SD.</p> <p>Cependant, il n'y a pas suffisamment de preuves pour faire des recommandations préférentielles sur l'utilisation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- du vaccin trivalent adjuvanté ou QIV-SD par rapport aux TIV-SD</li> </ul> | <p>Prise en charge du vaccin dans toutes les provinces pour les personnes de 65 ans et plus.</p> <p>TIV-HD est pris en charge pour les personnes de 65 ans et plus uniquement dans la juridiction de l'Ontario. Certaines provinces prennent en charge le TIV-HD pour les résidents des</p> | Prix dans le secteur privé, uniquement pour la province British Columbia |

|  |                       |   |   |   |  |   |
|--|-----------------------|---|---|---|--|---|
|  |                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- les indigènes.</li> <li>- les professionnels de santé ou les personnes en contact et aidants de personnes à risque</li> </ul>  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ou entre le vaccin trivalent adjuvanté, le TIV-HD et le QIV-SD.</li> </ul>   | établissements de longue durée.  |   |
| <p><b>Australie</b><br/>(ATAGI)<br/><u>Source:</u> Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2019. Melbourne: Australian Government Department; 2019.</p>   | 2017<br>2018          | La vaccination est recommandée en routine chez tous les sujets de plus de 6 mois qui n'ont pas de contre-indications.   | <ul style="list-style-type: none"> <li>-TIV adjuvanté</li> <li>-TIV-HD</li> <li>-QIV-SD</li> </ul>    | <p>Les TIV améliorés (TIV-HD ou adjuvanté) sont recommandées préférentiellement par rapport aux QIV pour les adultes âgés de ≥65 ans. Toutefois, il n'y a pas de préférence d'utilisation entre ces deux vaccins améliorés.</p>   | Prise en charge uniquement du vaccin par le NIP (National Immunisation Program) pour les personnes à risque de complications, dont les personnes de 65 ans et plus. Chez les personnes de 65 ans et plus, le TIV-HD n'est pas pris en charge. Seule le TIV adjuvanté est pris en charge (Fluad). | Non. TIV-HD uniquement disponible dans le cadre du NIP. |
| <p><b>Royaume-Uni</b><br/><u>Source:</u> Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2020/21. London: JCVI; 2019. Department of Health and Social Care, Public Health England. The national flu immunisation programme 2019/20. London:NHS ; 2019.</p> | 2019<br>2019-<br>2020 | <p>La vaccination est recommandée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- toutes les personnes âgées de 2 à 10 ans au 31 août 2019</li> <li>- les personnes âgées de six mois à moins de 65 ans à risque clinique ;</li> <li>- les femmes enceintes ;</li> <li>- les personnes âgées de 65 ans et plus ;</li> <li>- les personnes vivant dans des maisons de soins de longue durée ou d'autres établissements de soins de longue durée</li> <li>- les aidants</li> <li>- les contacts familiaux des personnes immunodéprimées.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- TIV adjuvanté</li> <li>- TIV-HD</li> <li>- QIV-SD</li> </ul> | <p>Il n'y a pas suffisamment de preuves pour faire des recommandations préférentielles d'utilisation entre ces trois vaccins. Le vaccin QIV sur culture cellulaire (QIVc) peut être utilisé dans cette tranche d'âge si le TIV-adjuvanté ou le TIV-HD ne sont pas disponibles. Le QIVc est recommandé préférentiellement par rapport aux TIV-SD ou QIV-SD sur culture d'œufs (TIVe/QIVe).</p> | Prise en charge du TIV adjuvanté et du QIV-SD pour les personnes de 65 ans et plus. Le vaccin TIV-HD n'est pas éligible au remboursement par le programme du NHS en raison de son prix significativement plus élevé.   | Oui   |

\*Source : Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. Recommandation vaccinale. HAS. Mai 2020.

### 3.2. Contexte clinique

| Objet                                       | Description (source industrielle)   |
|---|---|
| <b>Mécanisme d'action du produit évalué</b> | <p>QIV-HD est un vaccin grippal inactivé contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B. Il s'agit d'un vaccin grippal à haute dose (HD) contenant 60 µg d'hémagglutinine (HA) pour chacune des 4 souches virales, soit 4 fois plus d'antigènes par souche qu'un vaccin à dose standard (SD).</p> <p>QIV-HD induit la production d'anticorps humoraux neutralisants dirigés contre les hémagglutinines dans les 2 à 3 semaines suivant l'administration.</p> <p>La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée en raison de la durée de l'immunité conférée par le vaccin et parce que les souches de virus grippal en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.</p>  |
| <b>Pathologie Concernée</b>                 | <p>La grippe est une infection aigüe virale respiratoire. Il s'agit d'une infection très contagieuse, avec une transmission interhumaine des virus directe ou indirecte par l'intermédiaire de microgouttelettes excrétées par des individus infectés lors de la parole, de la toux ou d'éternuements et évoluant sur un mode épidémique. Les virus de la grippe sont des virus à acide ribonucléique (ARN) monocaténaire. Il en existe 2 types majeurs pathogènes pour l'homme : les virus de type A et B, le virus de type C étant peu ou pas pathogène. Les sous-types des virus de type A circulant actuellement chez l'homme sont H1N1 et H3N2. Pour les virus de type B, il existe deux lignées en circulation, de façon concomitante ou non dans la population : B Yamagata et B Victoria.</p>   |
| <b>Prise en charge Thérapeutique</b>        | <p><b>Stratégie thérapeutique :</b></p> <p>La grippe est caractérisée par des symptômes, le plus souvent d'apparition brutale, non spécifiques avec entre autres de la fièvre, des céphalées, un mal de gorge et de la toux. Dans la plupart des cas, ces symptômes vont se résoudre spontanément sans intervention médicale.</p> <p>Chez les personnes fragiles, la grippe peut être grave, voire mortelle. Des complications sévères peuvent alors apparaître, telles que :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Une pneumonie grave liées au virus de la grippe et/ou surinfection bactérienne (pneumocoque, Haemophilus influenzae non typable, staphylocoque doré) ;</li> <li>– Une aggravation d'une maladie chronique déjà existante (diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance cardiaque, insuffisance coronarienne, maladie rénale chronique...).</li> </ul> <p>Les individus âgés de 65 ans et plus représentent une population particulièrement à risque de complications de la grippe en raison d'un phénomène d'immunosénescence, d'une prévalence importante de pathologies chroniques et d'un risque de perte d'autonomie et d'entrée en dépendance fonctionnelle.</p> <p>L'administration d'Inhibiteurs de la Neuraminidase (INA) représente une prise en charge commune à toutes les complications liées à la grippe. En France, l'avis du 16 Mars 2018 du HCSP recommande l'utilisation de l'oseltamivir ou du zanamivir en traitement curatif chez les personnes symptomatiques.</p> <p><b>Stratégie prophylactique :</b></p> <p>Vaccins actuellement autorisés, commercialisés et remboursables en France chez les personnes de 65 ans et plus contre la grippe saisonnière pour la campagne de vaccination 2019-2020 :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trois vaccins fabriqués sur œufs embryonnés de poules :</li> </ol> |



| Objet   | Description (source industrielle)  |
|---|--|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- les vaccins FLUARIXTETRA (laboratoire GSK) et VAXIGRIPTETRA (laboratoire Sanofi Pasteur Europe), à partir de l'âge de 6 mois,</li> <li>- le vaccin INFLUVAC TETRA (laboratoire Mylan Medical SAS), à partir de l'âge de 3 ans.</li> </ul> <p>La production de ces vaccins est dépendante de la disponibilité de ces œufs et ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement aminosides). Par ailleurs, la production sur œufs embryonnés de poules pourrait faciliter la diffusion des glissements et ré-assortiments génétiques des souches grippales pouvant conduire à une inadéquation entre les souches vaccinales et les souches circulantes de la grippe.</p> <p style="padding-left: 40px;">2. Un autre vaccin est produit sur culture cellulaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le vaccin FLUCELVAC TETRA (laboratoire Arrow), à partir de l'âge de 9 ans qui sera disponible lors de la prochaine saison grippale.</li> </ul> <p>Ce vaccin a l'avantage de pouvoir être administré aux personnes présentant une hypersensibilité aux protéines de l'œuf ou à certains antibiotiques (habituellement les aminosides).</p> <p>Ces quatre vaccins sont des vaccins inactivés quadrivalents dose standard (15 µg) et peuvent être utilisés dans cette classe d'âge indifféremment.</p> <p>Aucun vaccin grippal à haute dose n'est actuellement disponible en France. Les autres vaccins améliorés notamment adjuvés ne sont plus disponibles en France.</p> |
| <p><b>Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique</b></p> | <p>La place revendiquée dans la politique vaccinale est la recommandation préférentielle du vaccin grippal inactivé quadrivalent haute dose (60 µg) par rapport aux vaccins grippaux inactivés dose standard (15 µg) pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus dans le cadre de la stratégie vaccinale vis-à-vis de la grippe saisonnière.</p>   |

### 3.3. Essais cliniques

Les recommandations des agences réglementaires concernant l'évaluation des vaccins stipulent que pour déterminer l'efficacité d'un nouveau vaccin, des données d'immunogénicité peuvent être corrélées à celles obtenues dans d'autres études cliniques (bridging).

Le développement clinique du vaccin quadrivalent injectable haute dose (QIV-HD) EFLUELDA repose essentiellement sur :

- une étude de non-infériorité de phase III (étude pivotale QHD00013) visant à démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire (immunogénicité) induite par EFLUELDA dans sa forme quadrivalente (QIV HD) par rapport à celle induite par deux vaccins haute dose trivalents contenant soit la souche B/Victoria (TIV-HD1 correspondant au vaccin FLUZONE HD disponible pour la saison grippe 2017/2018 de l'hémisphère nord soit la souche B/Yamagata (TIV-HD2, correspondant à un vaccin expérimental) ainsi que sa tolérance.
- ainsi que sur les études d'immunogénicité et d'efficacité disponibles avec le vaccin haute dose dans sa forme trivalente (commercialisé sous le nom FLUZONE HD) menées chez les personnes de plus de 65 ans et plus à savoir :
  - o une étude d'immunogénicité de phase III visant à démontrer la supériorité de la réponse immunitaire par rapport à celle des vaccins trivalents de dose standard (étude FIM05) ;

- Une étude d'efficacité de Phase IIIb (étude pivotale) visant à démontrer l'efficacité sur la prévention des cas de grippe biologiquement confirmés par rapport à celle d'un vaccin trivalent de dose standard contenant soit la souche B/Yamagata (TIVc1) ou B/Victoria (TIVc2) (étude FIM12).

Sur la base des données d'immunogénicité provenant de l'étude QHD00013, on peut estimer que QIV-HD est au moins aussi efficace que TIV HD. L'addition d'une souche B supplémentaire à TIV HD ne modifie pas la réponse immunitaire induite par les autres composants du vaccin, ni n'altère sa tolérance ; enfin, afin de démontrer la valeur ajoutée d'une 2ème souche B dans QIV-HD, la supériorité d'un point de vue de la réponse en anticorps vis-à-vis de chacune des souches B présentes dans QIV-HD, par rapport au vaccin trivalent HD ne contenant pas la souche B correspondante, a été démontrée.

Une étude d'immunogénicité du vaccin EFLUELDA (QIV-HD) versus les vaccins QIV-SD est en cours de réalisation en Europe (étude HQ00011).

## 4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience

**Contexte :** demande d'inscription du vaccin EFLUELDA dans la population de 65 ans et plus. L'industriel sollicite une recommandation préférentielle du vaccin grippal inactivé quadrivalent haute dose (60 µg) par rapport aux vaccins grippaux inactivés dose standard (15 µg) pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus dans le cadre de la stratégie vaccinale vis-à-vis de la grippe saisonnière.

Un SMR important et une ASMR III est revendiqué.

| Evaluation déposée par l'industriel   | Analyse critique SEESP   | Réserve        |
|---|--|----------------|
| <b>Objectif</b>   |  |                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer l'efficience de EFLUELDA dans la prévention de la grippe chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux vaccins grippaux quadrivalents inactivés à dose standard.</li> <li>- Estimer l'impact de EFLUELDA en termes de nombre évités de grippe, d'hospitalisations liées à la grippe et de décès liés à la grippe.</li> </ul> | <p>Objectif cohérent avec la demande de remboursement mais qui nécessite d'être clairement précisé.</p> <p>L'étude mise en œuvre a pour objectif d'une part, d'évaluer l'efficience d'une campagne de vaccination par le vaccin EFLUELDA par rapport à la stratégie vaccinale actuelle au cours d'une saison grippale « moyenne », et d'autre part d'estimer le nombre d'événements survenus sur la saison grippale.</p>   |                |
| <b>Choix structurants</b>   |  |                |
| <p><b>Type d'analyse :</b> ACE + ACU</p> <p>Nombre d'événements évités</p>  | Conforme   | Pas de réserve |
| <p><b>Perspective :</b> financeurs des soins (Assurance maladie et patients)</p>  | Conforme   | Pas de réserve |
| <p><b>Horizon temporel :</b></p> <p>ACE/ACU : vie entière</p> <p>Nombre d'événements évités : 6 mois</p>  | <p>L'horizon temporel dans l'analyse de référence est défini vie entière afin de prendre en compte les bénéfices en termes d'année de vie ajusté sur la qualité de vie des patients non décédés de la grippe. Après 6 mois, aucun événement n'est modélisé et seule l'espérance de vie est prise en compte.</p> <p>Cette approche, recommandée par l'OMS (Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination, WHO, september 2016), repose donc sur l'hypothèse que la grippe n'a aucun impact en termes de morbidité au-delà de 6 mois (absence de complications liées à la grippe, perte d'autonomie des personnes âgées à la suite à d'une hospitalisation, etc.) et aucun coût associé.</p> <p>Cette hypothèse n'a pas été discutée par l'industriel et aucun élément dans le dossier déposé ne permet d'estimer l'incidence de ces événements ou séquelles en vie réelle.</p> | Pas de réserve |

| Evaluation déposée par l'industriel   | Analyse critique SEESP   | Réserve  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
|---|--|--|-------------|-----------|------------|-----------|-------|------------|---|------------------------|
| <p><b>Actualisation :</b><br/>ACE/ACU : 4%<br/>Nombre d'événements évités : pas d'actualisation</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 0% (RDCR -20%)</li> <li>- 6% (RDCR +10%)</li> </ul>  | <p>Conforme aux recommandations du guide HAS en vigueur (version de 2011).</p>   | <p>Pas de réserve</p>  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| <p><b>Population d'analyse :</b> population âgée de 65 ans et plus<br/><b>Sous-populations d'analyse :</b> population de plus de 75 ans</p>   | <p>Conforme à la population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.</p> <p>La population d'analyse exclut les personnes de moins de 65 ans : l'effet indirect de la vaccination de la population de 65 ans et plus sur le reste de la population générale n'est pas pris en compte. Cette restriction est acceptable</p> <p>La distinction de sous-populations en fonction de l'âge est pertinente, mais l'analyse est incomplète. Aucun argument n'a été avancé pour justifier qu'aucune analyse ne soit réalisée dans la sous-population des 65-74 ans.</p>  | <p>Réserve mineure sur l'absence d'analyse en sous-population chez les personnes de 65-74 ans.</p> |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| <p><b>Options comparées</b><br/><b>Intervention :</b> vaccination des personnes de 65 ans et plus par EFLUELDA selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement</p> <p><b>Comparateurs :</b> vaccination des personnes de 65 ans et plus selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement, par les vaccins quadrivalents dose standard.</p>   | <p>Les comparateurs pris en compte dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle sont pertinents (vaccins quadrivalents dose standard) et sont en cohérence avec l'objectif de l'évaluation.</p> <p>Cependant, compte tenu de l'absence de données d'efficacité comparative de EFLUELDA versus les vaccins quadrivalents dose standard, le vaccin trivalent dose standard (TIV-SD) est le comparateur le plus pertinent en matière de transparence de l'analyse. Ce vaccin, bien que plus commercialisé, reste recommandé et dispose d'une AMM dans la population de plus de 65 ans et il s'agit du seul vaccin pour lequel des données d'efficacité comparatives versus EFLUELDA sont disponibles.</p> | <p>Pas de réserve</p>  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| <b>Modélisation</b>   |  |  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| <p><b>Population simulée :</b> population française pour laquelle le vaccin EFLUELDA est indiqué (population âgée de 65 ans et plus). Deux cohortes sont considérées.</p> <table border="1" data-bbox="201 1189 1019 1348"> <thead> <tr> <th>Groupe d'âge</th> <th>Taille de la population</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>65 – 74 ans</td> <td>7 032 542</td> </tr> <tr> <td>75 et plus</td> <td>6 100 712</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>13 133 254</td> </tr> </tbody> </table> | Groupe d'âge   | Taille de la population  | 65 – 74 ans | 7 032 542 | 75 et plus | 6 100 712 | Total | 13 133 254 | <p>La représentativité de la population simulée n'a pas été documentée par l'industriel. Cette représentativité dépend de la représentativité des sources qui permettent de documenter les données d'efficacité du modèle.</p> <p>Or, les populations incluses dans ces sources ne sont pas présentées.</p> | <p>Réserve mineure</p> |
| Groupe d'âge  | Taille de la population  |  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| 65 – 74 ans   | 7 032 542  |  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| 75 et plus  | 6 100 712  |  |             |           |            |           |       |            |   |                        |
| Total   | 13 133 254   |  |             |           |            |           |       |            |   |                        |

| Evaluation déposée par l'industriel  | Analyse critique SEESP  | Réserve  |
|--|---|--|
| <p><b>Modèle</b> : modèle de transmission statique déterministe avec arbre décisionnel</p> <p><b>Paramètres du modèle</b> : vacciné / non vacciné, survenue d'un cas de grippe =&gt; si oui, probabilité de consulter, d'être hospitalisé ou de décéder, conditionnellement à un cas de grippe.<br/>La mortalité toutes causes est également prise en compte.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : l'approche de modélisation considérant les hospitalisations de façon indépendante aux cas de grippe est testée. Dans cette approche, les hospitalisations sont potentiellement attribuables à la grippe et différentes définitions sont testées (pour grippe, pour causes respiratoires, pour causes cardio-respiratoires)</p> | <p>La modélisation mise en œuvre est un modèle statique par arbre de décision ne prenant pas en compte l'impact indirect de la vaccination des personnes de 65 ans et plus sur l'ensemble de la population française. Il s'agit d'un choix simplificateur qui paraît acceptable, compte tenu de la plus faible transmission de la grippe par cette population ayant moins d'interactions sociales que les autres.</p> <p>Par ailleurs, une saison grippale moyenne est simulée, ce qui limite l'interprétation que l'on pourra faire des résultats en fonction de la prédominance de souches particulières (H3N2, H1N1 ou co-circulation A et B par ex), sachant que les conséquences en termes de nombre de cas, de consultations, d'hospitalisation et de décès varient à chaque saison grippale en fonction des principales souches circulantes.</p> <p>La méthode d'estimation du nombre d'hospitalisations liées ou non à des cas de grippe diagnostiqués, testée en analyse de sensibilité, a pour objectif de prendre en compte l'impact indirect de la vaccination sur les hospitalisations potentiellement attribuables à la grippe. Cette approche s'appuie sur les résultats de la méta-analyse de Lee. Ces résultats présentent des limites, puisqu'il est constaté une importante hétérogénéité, notamment dans le périmètre des hospitalisations retenues dans les différentes études. De plus, la définition des hospitalisations retenues ne prend pas en compte les confirmations biologiques des diagnostics de grippe.</p> <p>Par ailleurs, cette méthodologie appliquée aux hospitalisations n'est pas homogène avec celle appliquée aux autres événements. La même démarche aurait dû être appliquée au décès.</p> | <p>Réserve mineure sur la modélisation d'une saison grippale moyenne</p> |
| <p><b>Evènements indésirables</b><br/>Les évènements indésirables résultant de la vaccination ne sont pas pris en compte.</p>  | <p>L'absence d'inclusion des évènements indésirables dans le modèle suppose que la tolérance du vaccin quadrivalent à haute dose est égale à celle du vaccin trivalent à haute dose, mais des taux plus élevés de réactions indésirables à la vaccination par l'EFLUELDA ont été signalés dans les études sur la tolérance au vaccin. Ces effets sont cependant spontanément résolutifs en quelques jours et il n'a pas été constaté d'augmentation des EI graves.</p>  | <p>Pas de réserve</p>  |
| <p><b>Gestion de la dimension temporelle</b><br/>Durée de simulation : 6 mois, durée d'une saison grippale.</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation</b><br/>Extrapolation des données de survie globale en appliquant, au-delà de 6 mois, une espérance de vie pour chaque groupe d'âge (65-74 ans et 75 ans et plus) et pondérée par la proportion d'hommes et de femmes dans la cohorte simulée.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : aucune</p>   | <p>Une durée de simulation de 6 mois ne permet pas de tenir compte des éventuelles conséquences à long terme liées à l'infection grippale.</p> <p>L'industriel ne présente ni la méthode d'estimation, ni les données de survie finalement imputées à chaque patient encore en vie au-delà de la période de 6 mois.</p>   | <p>Pas de réserve</p>  |

**Source de données et méthode d'estimation des paramètres du modèle**

- Estimation de la probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe : nombre de consultations pour grippe / nombre de cas de grippe par saison grippale
- Estimation de la probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe : nombre de décès pour grippe / nombre de cas de grippe par saison grippale
- Estimation du taux d'hospitalisation pour grippe pour 100 000 personnes : nombre d'hospitalisation attribuable à la grippe / population française par groupe d'âge.

| Paramètre  | Valeur               | Source                     |
|--|----------------------|----------------------------|
| Taux d'attaque   | 7,2 %                | Somes et al. (2018)        |
| Prob de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe<br>65 à 74 ans | 29,2 %               | Réseau Sentinelles         |
| 75 ans et plus   | 17,9 %               |                            |
| Taux d'hospitalisation<br>65 à 74 ans  | 186,4 par<br>100 000 | Etude FARDOGRIP            |
| 75 ans et plus   | 300 par<br>100 000   |                            |
| Prob de décès conditionnel à un cas de grippe<br>65 à 74 ans                   | 0,36 %               | Etude FARDOGRIP            |
| 75 ans et plus   | 2,46 %               |                            |
| Taux de couverture vaccinale   | 50,0 %               | Santé publique France      |
| Efficacité vaccinale relative de EFLUELDA comparé à QIV SD                     | 24,2 %               | DiazGranados et al. (2014) |
| Efficacité vaccinale de QIV SD   | 50,0 %               | Govaert et al. (1994)      |

**Analyses de sensibilité :**

- Scénarii sur l'approche de modélisation et définition des hospitalisations (RDCR de +4% à -60%).
- Efficacité QIV-SD 35%,39%,65% (RDCR de -24%, -19% à +46%).
- Efficacité relative QIV-HD 9,7%,19,5%, 36,5% (RDCR de +159%, +26%, -36%)
- Taux d'attaque 5%, 10% (RDCR de +44% à -28%)
- Taux d'hospitalisation : 64,8 chez les 65-74 ans et 225 chez les 75 ans et plus, 108 chez les 65-74 ans et 375 chez les 75 ans et plus (RDCR de +1,7 % à -1,6%)
- Probabilité de consultation : 21,9% chez les 65-74 ans et 13,4% chez les 75 ans et plus, 36,5% chez les 65-74 ans et 22,4% chez les 75 ans et plus (RDCR de +0,1 % à -0,1%)
  - Probabilité de décès pour grippe : 0,3% chez les 65-74 ans et 1,8% chez les 75 ans et plus, 0,5% chez les 65-74 ans et 3,1% chez les 75 ans et plus (RDCR de +29 % à -18%)

La population française par classe d'âge pour chaque saison grippale, sur laquelle va s'appliquer le taux d'attaque de la grippe, pour estimer le nombre de cas de grippe, n'est pas présentée par l'industriel.

Méthode de calcul de la moyenne des probabilités de consultation, de décès ou d'hospitalisation pour chaque saison de grippe incorrecte : il aurait été plus approprié de calculer une probabilité à partir du nombre total d'événements estimés sur les 5 saisons grippales

Estimation de la probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe : la méthode pour extraire le nombre de consultations pour grippe et par saison grippale à partir des bilans annuels publiés par le réseau Sentinelles n'est pas présentée.

Estimation de la probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe : des précisions supplémentaires à propos des estimations provenant de l'étude FARDOGRIP sont attendues, notamment sur la saison grippale de 2013/14 au cours de laquelle aucun décès attribuable à la grippe n'a été estimé chez les personnes de 75 ans et plus.

Estimation du taux d'hospitalisation pour grippe pour 100 000 personnes :

- La définition des hospitalisations retenues n'est pas précise (séjours pour grippe et/ou excès de séjours pour cause respiratoire comprenant ou non les séjours pour grippe/pneumonie).
- Les nombres d'hospitalisations attribuables à la grippe par saison grippale ne sont pas retrouvés dans le rapport complet FARDOGRIP.
- L'étude de Pivette et al (2020) estime des taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes inférieurs à ceux estimés par l'industriel : taux d'hospitalisation de 26,5 pour 100 000 personnes chez les 65-74 ans et de 134,5 chez les 75 ans et plus. Les données de Pivette et al sont testées dans le scénario A1 et montrent un impact important sur le nombre d'hospitalisations évitées (713, versus 1 728 dans l'analyse de référence), mais l'impact sur les résultats d'efficience est faible (augmentation du RDCR de 3,9%).

La méthode pour passer du taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes à la probabilité d'être hospitalisé conditionnellement à un cas de grippe n'est pas présentée.

Réserve mineure : présentation de la méthode pour estimer le nombre de consultation et de décès conditionnel à un cas de grippe insuffisante

Réserve importante : Manque de précision sur les sources et définition des hospitalisations retenues, méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe non adaptée, validation externe insuffisante

## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

## Réserve

## Validation

*Validation interne* : vérification des formules et programmes, tests des valeurs extrêmes.

*Validation externe*

| Événements       | Estimations du modèle pour le bras QIV-SD | Estimations externe                     | Source                                   |
|------------------|---|---|--|
| Consultations    | 169 881                                   | 155 545<br>[IC 95 % : 92 042 ; 257 448] | Réseau Sentinelles 2014-2015 à 2018-2019 |
| Hospitalisations | 21 417                                    | 18 251<br>[IC 95 % : 8 101 ; 29 365]    | Pivette et al. 2020                      |
| Décès            | 9 471                                     | 9 000                                   | Bonmarin et al. 2015                     |

Validation du nombre d'hospitalisations : les chiffres très proches du nombre d'hospitalisations entre la sortie du modèle pour le vaccin QIV-SD et les données de Pivette et al (2020) sont surprenants, sachant que les taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes étaient très inférieurs dans Pivette. La définition des hospitalisations retenues entre les deux sources n'étant pas la même, le volume de séjours hospitaliers n'est pas le même. Des différences plus importantes (que +17%) en termes de nombre d'hospitalisations total étaient attendues ; ce point n'est pas évoqué par l'industriel.

Validation du nombre de décès attribuables à la grippe : la publication française de Bonmarin est utilisée en validation externe (+5%). La probabilité de décès estimée dans cette publication n'est pas mentionnée par l'industriel.

Réserve importante : validation externe insuffisante du nombre d'hospitalisations pour grippe, absence de validation croisée

## Valorisation de l'utilité

## Source de données et valeurs intégrées dans le modèle

| Événement   | Valeur d'utilité | IC <sub>95%</sub> | Source             |
|---|------------------|-------------------|--------------------|
| Utilité de base (EQ-5D)   |                  |                   |                    |
| 65 – 74 ans (Homme)   | 0,868            | (0,80 ; 1,00)     | Szende et al. 2014 |
| 65 – 74 ans (Femme)   | 0,771            | (0,64 ; 1,00)     |                    |
| 75 ans et plus (Homme)  | 0,767            | (0,63 ; 1,00)     |                    |
| 75 ans et plus (Femme)  | 0,717            | (0,58 ; 1,00)     |                    |
| Ratio Homme/Femme   |                  |                   | INSEE 2019         |
| 65 – 74 ans   | 46,8%            | -                 |                    |
| 75 ans et plus  | 38,9%            | -                 |                    |
| Utilité associée à un jour de grippe (Score VAS convertis en score TTO) | 0,2947           | -                 | Turner et al. 2003 |
| Désutilité épisode de grippe  |                  |                   | Calculé            |
| 65 – 74 ans   | 0,0087           | -                 |                    |
| 75 ans et plus  | 0,0074           | -                 |                    |

Les sources de données sont peu discutées et présentent des limites. Cependant, les analyses de sensibilité permettent de mesurer l'impact de l'incertitude autour de ces valeurs :

- Valeurs d'utilité de la population générale : étude ancienne ayant enquêtée des personnes entre 2001 et 2003 (travaux du groupe EuroQol). Il n'est pas garanti que la population générale française ait le même état de santé et remplisse le questionnaire EQ-5D de la même façon en 2020. Par ailleurs, une erreur est notée dans le modèle Excel.
- Désutilité associée à un cas de grippe : source de données Turner et al très peu détaillée (valeurs du bras placebo de quel essai clinique, pour quelle population, méthode utilisée pour estimer des valeurs d'utilité par jour de grippe).

Prise en compte dans Turner et al des valeurs d'utilité journalières pour un cas de grippe dans la population âgée à haut-risque (non définie). Il n'est pas garanti qu'elle soit superposable avec la population d'analyse de la présente évaluation. Analyse de sensibilité permettant de tester cette incertitude.

Désutilité associée à un épisode de grippe plus importante chez les 65-74 ans que chez les plus de 75 ans. Ce point n'est pas discuté par l'industriel. Un scénario avec une désutilité identique entre les deux groupes d'âge aurait dû être testé.

- Désutilité associée à une hospitalisation : source de données estimant une désutilité quel que soit l'âge, y compris chez des enfants.

Réserves mineures : Valeurs d'utilité de la population générale fondée sur une étude ancienne Hypothèse d'une désutilité associée à la grippe plus élevée chez les 65-74 ans

| Evaluation déposée par l'industriel       |       |   | Analyse critique SEESP      | Réserve   |
|---|-------|---|-----------------------------|---|
| Désutilité associée à une hospitalisation | 0,018 | - | Baguelin <i>et al.</i> 2015 | Pas de distinction entre 65-74 ans et les plus de 75 ans alors que l'impact d'une hospitalisation en termes de qualité de vie chez une personne âgée est plus important que chez des patients plus jeunes, avec des séjours plus longs et plus sévères. |

**Analyses de sensibilité :**

- Utilité homme-femme de base de la population générale (percentiles 25% et 75% de Szende et al) (RDCR de +23% à -26%)
- Utilité par jour de grippe (+/-25%) (RDCR de -1,4% à +1,5%)
- Désutilité associée à une hospitalisation (IC 95%) (RDCR de +0,1% à -0,1%)
- Durée moyenne de la grippe (4 jours / 12 jours) (RDCR +2,5% à -5,3%)

**Valorisation des coûts****Type de coûts pris en compte**

- Coût d'acquisition et d'administration des vaccins (EFLUELDA et autres vaccins tétravalents actuellement sur le marché)
- Coût de suivi d'un cas de grippe
- Coût d'hospitalisation pour grippe

| Ressource                | Volume/fréquence  | Coûts  | Sources  |
|--------------------------|---|--|--|
| Vaccin QIV-HD            | Taux de couverture vaccinal = 50% de la population  | Prix revendu :<br>■ € PFHT<br>■ € PPTTC  | Taux de couverture : SPF<br>Prix vaccins :<br>BdM-IT<br>Honoraire de dispensation 1,02€                  |
| Vaccin SD                | Taux de couverture vaccinal = 50% de la population  | 10,25€ PPTTC   |  |
| Administration du vaccin | 1/3 vaccination par un médecin généraliste<br>1/3 vaccination par un pharmacien<br>1/3 vaccination par un infirmier | Consultation MG = 25,58€<br>Pharmacien = 6,30€<br>Infirmier = 8,80€ (2 AMI + IFD)<br>Coût moyen = 13,56€ | Répartition = hypothèse MG = Tarif + dépassements (Ameli)<br>Tarification NGAP pour les actes infirmiers |

De nombreux postes de coûts ne sont pas pris en compte, que ce soit :

- A court terme sur la saison grippale de 6 mois modélisée : passages aux urgences sans hospitalisation, prise en charge des complications de la grippe à 3 mois, les coûts de traitement médicamenteux des cas symptomatiques de grippe (traitements médicamenteux prescrits ou automédication), les transports pour consultation et hospitalisation, les coûts des traitements associés aux événements indésirables du vaccin
- A plus long terme compte tenu de l'horizon temporel vie entière considéré : la prise en charge à domicile ou en institutionnalisation en raison de la perte d'autonomie des personnes âgées suite à une hospitalisation.

D'une façon générale, la méthode pour mesurer les ressources consommées (probabilité de consulter un médecin généraliste, probabilité d'être hospitalisé pour un cas de grippe) n'est pas clairement présentée dans le rapport technique.

Concernant la valorisation d'un séjour hospitalier pour grippe, la méthode de calcul du coût moyen d'une hospitalisation pour grippe pour les patients de plus de 65 ans n'est pas présentée (prise en compte des séjours MCO et SSR ayant lieu dans un délai de 3 mois, coût moyen identique quel que soit l'âge). Ce coût estimé n'est pas comparé et discuté par rapport aux coûts de production des séjours pour grippe retrouvés dans l'ENC 2015.

Réserve importante : De nombreux postes de coûts non identifiés ou mesurés.

Réserve mineure : méthode de valorisation d'un séjour hospitalier pour grippe non présentée.



| Evaluation déposée par l'industriel       |   |                          | Analyse critique SEESP   | Réserve |
|---|---|--------------------------|--|---------|
| Consultation médicale suivi de la maladie | 65-74 ans : 29,2%<br>+75 ans : 17,9% des cas de grippe  | Consultation MG = 25,58€ | Réseau Senti-nelles<br>MG= Tarifs Tarif + dépassements (Ameli) |         |
| Hospitalisation                           | 65-74 ans :<br>86,4/100000<br>+75 ans :<br>334,7/100000 | 5 937,63€                | Etude FARDO-GRIP   |         |

*Analyses de sensibilité :*

- Coût moyen d'une hospitalisation pour grippe (+/-20%) (RDCR +/-1,2%)

**Analyse de l'incertitude****Analyses en scénario :**

- Scénarii sur l'approche de modélisation en lien avec la définition des hospitalisations retenues
- Scénarii sur l'efficacité vaccinale de QIV-SD et QIV-HD
- Scénarii sur le prix de EFLUELDA

Les résultats et l'analyse de l'incertitude sont correctement présentés.

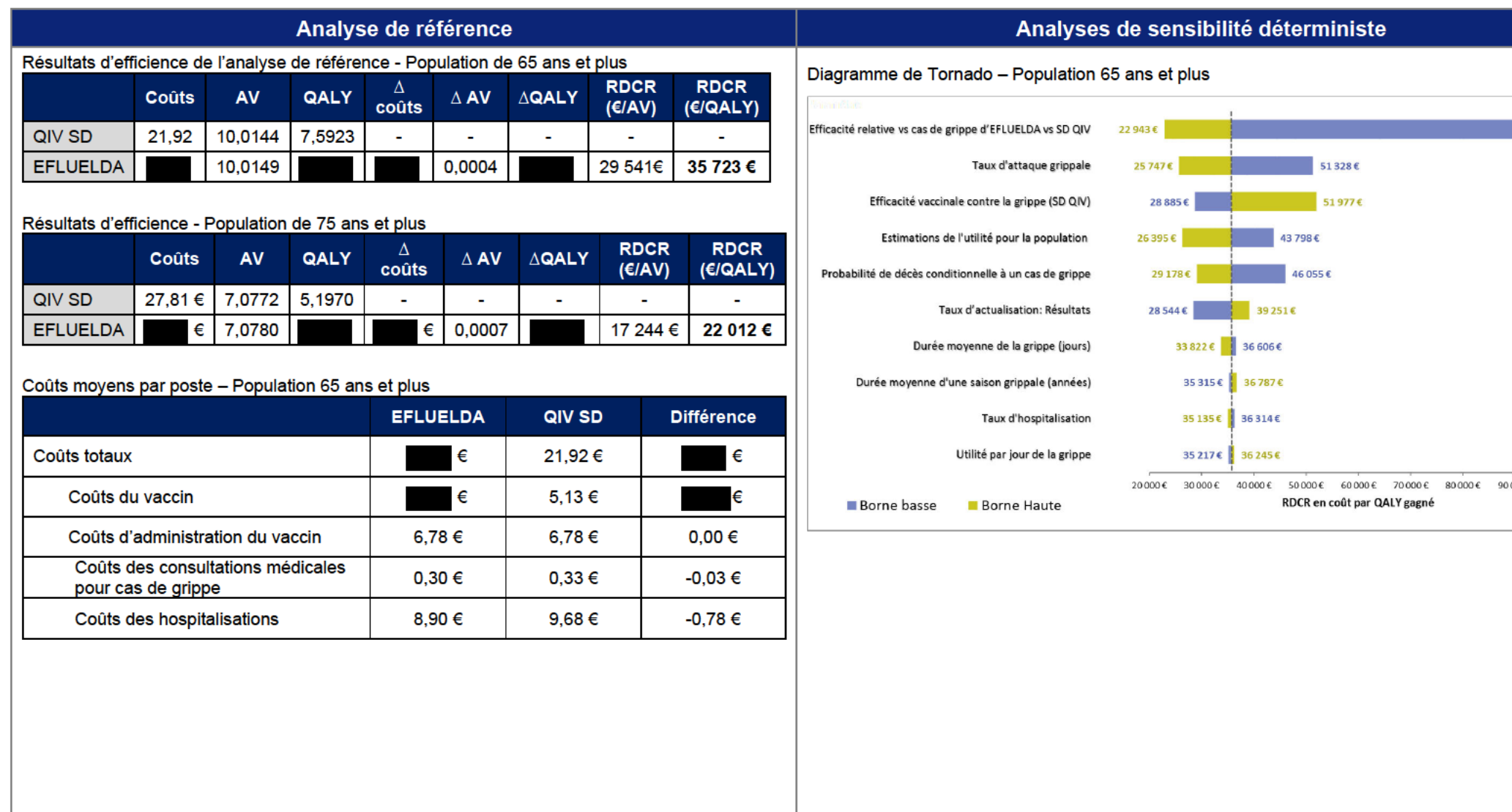
L'analyse de l'incertitude est conforme aux recommandations en vigueur.

**Analyses de sensibilité paramétrique :** des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (taux d'attaque grippal, efficacité vaccinale, probabilité de consulter, taux d'hospitalisation, coûts, utilité) ont été conduites.

Pour les analyses déterministes, les bornes des IC95% des paramètres (ou lorsque non disponibles une variation de +/- 20% ou +/- 25%) ont été utilisées.

## 5. Annexe 3 - Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude de l'efficacité

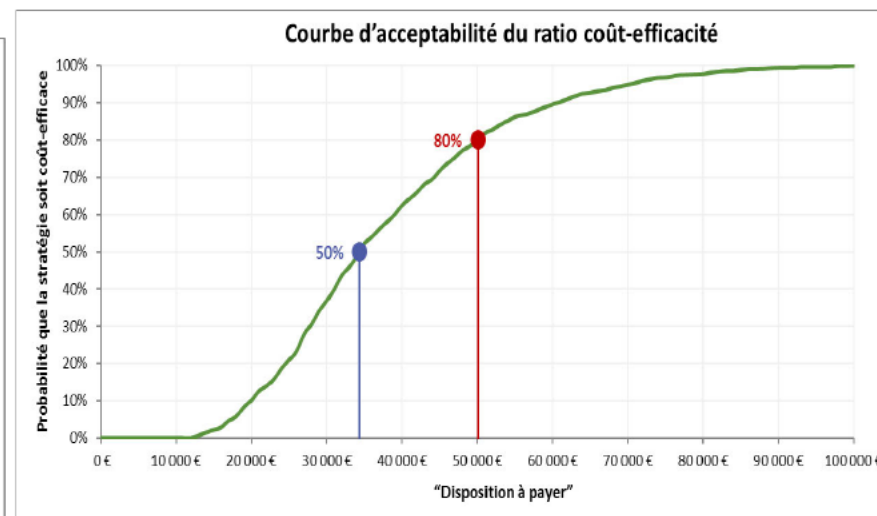
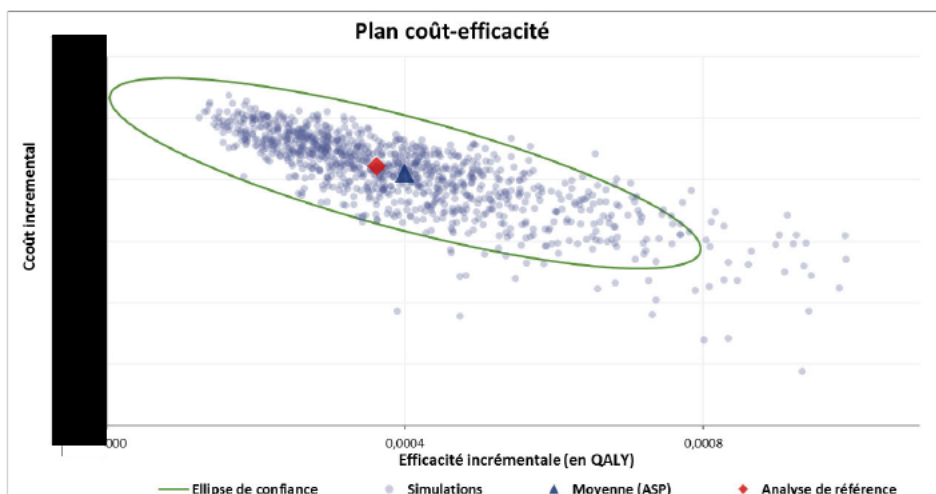
Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en Annexe 2.



Conséquences estimées sur la saison grippale – Population 65 ans et plus

|   | EFLUELDA | QIV SD  | Différence |
|---|----------|---------|------------|
| Cas de grippe [saison de grippe]  | 651 987  | 709 196 | -57 208    |
| Consultations médicales pour cas de grippe [saison de grippe]                     | 156 178  | 169 881 | -13 704    |
| Nombre d'hospitalisations à l'issue de la modélisation                            |          |         |            |
| Excès d'hospitalisations respiratoire attribuables à la grippe [saison de grippe] | 19 690   | 21 417  | -1 728     |
| Nombre de personnes décédées à l'issue de la modélisation                         |          |         |            |
| Mortalité toutes causes confondues [année de saison grippe]                       | 355 557  | 356 291 | -735       |
| Mortalité liée à la grippe [saison de grippe]                                     | 8 707    | 9 471   | -764       |
| Mortalité générale [année de saison grippe]                                       | 346 849  | 346 820 | 29         |

Analyse de sensibilité probabiliste



Analyse de sensibilité en scénario

## Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de EFLUELDA.

| Variation du prix |     | RDCR analyse de référence<br>(en €/QALY) | Variation du RDCR<br>vs. référence | RDCR de l'ASP<br>(en €/QALY) |
|-------------------|-----|--|------------------------------------|------------------------------|
| -50%              | ■ € | 9 777 €                                  | -73%                               | 9 777 €                      |
| -20%              | ■ € | 25 345 €                                 | -29%                               | 25 339 €                     |
|                   | ■ € | 35 723 €                                 | -                                  | -                            |
| +20%              | ■ € | 46 102 €                                 | +29%                               | 46 108 €                     |

## Résultats des analyses de sensibilité sur l'efficacité vaccinale de QIV-SD et l'efficacité relative de QIV-HD- Population 65 ans et plus.

| Scénario             | QIV SD : Efficacité vaccinale<br>(cas de grippe) |                             | EFLUELDA : Efficacité vaccinale relative<br>(cas de grippe) |                                  | RDCR / QALY |
|----------------------|--|-----------------------------|---|----------------------------------|-------------|
|                      | Valeur   | Source                      | Valeur  | Source                           |             |
| Analyse de référence | 50,0%  | Govaert <i>et al.</i> 2014  | 24,2%   | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | 35 723€     |
| Scénario D           | 50,0%  | Govaert <i>et al.</i> 2014  | 19,5%   | Lee <i>et al.</i> 2018           | 44 864 €    |
| Scénario E           | 35,0%  | Bonmarin <i>et al.</i> 2015 | 24,2%   | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | 26 972 €    |

## Résultats des analyses de sensibilité sur l'approche de modélisation en lien avec la définition des hospitalisations retenues -Population 65 ans et plus

| Scénario             | EV du vaccin SD (cas de grippe) |                            | EFLUELDA : EV relative au vaccin SD<br>(cas de grippe) |                                  | EV du vaccin SD (hospitalisation) |                                 | EFLUELDA : EV relative au vaccin SD<br>(hospitalisation) |                            |
|----------------------|---------------------------------|----------------------------|--|----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|--|----------------------------|
|                      | Valeur                          | Source                     | Valeur   | Source                           | Valeur                            | Source                          | Valeur   | Source                     |
| Analyse de référence | 50%                             | Govaert <i>et al.</i> 1994 | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | -                                 | -                               | -  | -                          |
| Scénario A1          | 50%                             | Govaert <i>et al.</i> 1994 | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | -                                 | -                               | -  | -                          |
| Scénario A2          | 50%                             | Govaert <i>et al.</i> 1994 | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | 29,3%                             | Chit <i>et al.</i> 2015         | 17,8%  | Lee <i>et al.</i> 2018 *   |
| Scénario B           | 50%                             | Govaert <i>et al.</i> 1994 | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | 29,3%                             | Chit <i>et al.</i> 2015         | 24,3%  | Lee <i>et al.</i> 2018**   |
| Scénario C           | 50%                             | Govaert <i>et al.</i> 1994 | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 | 7,9% (65-74)<br>10,4% (+75)       | Chit <i>et al.</i> 2015 et PMSI | 18,2%  | Lee <i>et al.</i> 2018 *** |

## 6. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

### 6.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience de EFLUELDA dans la prévention de la grippe chez les patients de 65 ans et plus par rapport aux vaccins grippaux quadrivalents inactivés à dose standard, ainsi que d'estimer l'impact de EFLUELDA en termes de nombre évités de grippe, d'hospitalisations liées à la grippe et de décès liés à la grippe.

#### Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement dans cette inscription d'indication dans la prévention de la grippe chez les personnes de 65 ans et plus. Il est également cohérent par rapport à la recommandation préférentielle demandée par l'industriel chez ces personnes de plus de 65 ans par rapport aux autres vaccins quadrivalents dose standard.

Cependant, compte tenu de la modélisation mise en œuvre et des données d'efficacité introduites (simulation d'une saison grippale moyenne), l'objectif de l'évaluation proposée par l'industriel doit être précisé.

L'étude mise en œuvre a pour objectif :

- D'une part, d'évaluer l'efficience d'une campagne de vaccination par le vaccin EFLUELDA par rapport à une campagne de vaccination reposant sur les vaccins actuellement disponibles, au cours d'une saison grippale « moyenne », ce qui ne permet pas de mesurer l'impact sur les résultats de la prédominance de certaines souches.
- D'autre part, d'estimer le nombre d'événements survenus sur la saison grippale.

## 6.2. Choix structurants

Tableau 4. Choix structurants tels que présentées par l'auteur

| Choix structurant    | Analyse de référence   | Analyses de sensibilité |
|----------------------|--|-------------------------|
| Type d'analyse       | Analyse coût-efficacité en année de vie gagnée<br>Analyse coût-utilité (QALY)<br>Nombre d'événements évités  | -                       |
| Perspective          | Collective<br>(Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)  | -                       |
| Horizon temporel     | ACE/ACU : horizon vie entière<br>Nombre d'événements évités : une saison grippale de 6 mois  | -                       |
| Actualisation        | ACE/ACU : 4%<br>Nombre d'événements évités : pas d'actualisation   | 0% et 6%                |
| Population d'analyse | Population âgée de 65 ans et plus.<br>Sous-population : population de 75 ans et plus (morbidité et mortalités plus élevées).   | -                       |
| Comparateurs         | <p><b>Stratégie actuelle</b> : vaccination des personnes de 65 ans et plus selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement. Les vaccins pris en compte sont les vaccins quadrivalents dose standard (QIV-SD) actuellement autorisés, commercialisés et remboursables en France chez les personnes de 65 ans et plus contre la grippe saisonnière :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– FluarixTetra, vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, dose standard (15 mcg d'HA par souche)</li> <li>– VaxigripTetra, vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, dose standard (15 mcg d'HA par souche)</li> <li>– Influvac Tetra, vaccin grippal quadrivalent, inactivé à antigènes de surface, dose standard (15 mcg d'HA par souche)</li> <li>– Flucelvax Tetra, vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires, dose standard (15 mcg d'HA par souche).</li> </ul> <p><b>Stratégie évaluée</b> : vaccination des personnes de 65 ans et plus par EFLUELDA (QIV-HD) selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement dans ces tranches d'âge.</p> | -                       |

### Analyse HAS

#### Type d'analyse

Le choix d'une analyse de type coût-utilité, complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat, est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

#### Perspective

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

#### Horizon temporel et actualisation

L'horizon temporel dans l'analyse de référence est défini vie entière afin de prendre en compte les bénéfices en termes d'année de vie ajusté sur la qualité de vie des patients non décédés de la grippe au cours de la saison grippale simulée. Après 6 mois, aucun événement n'est modélisé et seule l'espérance de vie moyenne est prise en compte. Cette espérance de vie moyenne est de 12,56 ans pour les personnes de 65-74 ans et de 7,08 ans pour les personnes de plus de 75 ans. Cette méthodologie est recommandée par l'OMS (Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination, WHO, september 2016) et permet de mesurer et valoriser les décès prématurés liés à la grippe.

Cette approche repose donc sur l'hypothèse que la grippe n'a aucun impact en termes de morbidité au-delà de 6 mois (absence de complications liées à la grippe à moyen et long terme, perte d'autonomie des personnes âgées à la suite d'une hospitalisation, etc.) et aucun coût associé.

Cette hypothèse n'a pas été discutée par l'industriel et aucun élément dans le dossier déposé ne permet d'estimer l'incidence de ces événements ou séquelles en vie réelle.

L'horizon temporel à durée déterminée de 6 mois retenu pour estimer le nombre d'événements survenus acceptable.

#### Population d'analyse

La population d'analyse est superposable à a population de l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée : à savoir les personnes de 65 ans et plus.

Définie ainsi, la population d'analyse exclut les personnes de moins de 65 ans. Ce choix structurant est important puisqu'il exclut de l'évaluation l'effet indirect de la vaccination de la population de 65 ans et plus sur le reste de la population générale. Cette restriction est acceptable

La distinction de sous-populations en fonction de l'âge est pertinente, mais l'analyse est incomplète. En effet, aucun argument n'a été avancé pour justifier qu'aucune analyse ne soit réalisée dans la sous-population des 65-74 ans. Seule la sous-population d'analyse incluant les personnes de 75 ans et plus est prise en compte, du fait d'une morbidité et mortalité plus élevées dans ce groupe d'âge, mais aussi d'une efficacité des vaccins différentes.

Dans l'essai clinique pivot FIM12 qui compare les vaccins trivalents haute dose versus dose standard (TIV-HD versus TIV-SD), des résultats de santé différents sont observés par classe d'âge en termes de réduction des cas de grippe virologiquement confirmés sans que cette différence ne soit statistiquement significative. Même si ces différences ne sont pas significatives, une analyse par sous-population distinguant les personnes de 65-74 ans et les personnes de 75 ans et plus était pertinente en termes de résultat d'efficience, compte tenu d'une morbidité et mortalité différentes dans ces deux classes d'âge.

| Caractéristiques à l'inclusion | Cas de grippe virologiquement confirmés (par PCR ou culture) |                   | Efficacité Relative % (IC 95 %) | P-Value <sup>a</sup> |
|--------------------------------|--|-------------------|---------------------------------|----------------------|
|                                | TIV-HD n/N (%)   | TIV-SD n/N (%)    |                                 |                      |
| <b>Age</b>                     |  |                   |                                 |                      |
| 65-74 ans                      | 156/10,581 (1,47)  | 194/10,563 (1,84) | 19,7 (0,4; 35,4)                | 0,351                |
| ≥ 75 ans                       | 72/5409 (1,33)   | 107/5430 (1,97)   | 32,4 (8,1; 50,6)                |                      |

<sup>a</sup>P-value hypothèse d'homogénéité de l'effet à travers les groupes définis selon les caractéristiques à l'inclusion, test de Breslow-Day.

Il est à noter que l'industriel ne prend pas en compte de sous-populations en fonction du risque de complications due à l'existence de comorbidités. Le modèle Excel permettait de distinguer les populations à haut risque. L'industriel n'a pas explicité et justifié son choix.

### Comparateurs

Les comparateurs pris en compte dans le cadre de la stratégie vaccinale actuelle sont pertinents. Quatre vaccins quadrivalents dose standard (QIV-SD) sont actuellement sur le marché pour la campagne vaccinale 2019-2020.

La prise en compte de ces comparateurs est en cohérence avec l'objectif d'évaluer l'efficience du vaccin EFLUELDA, vaccin quadrivalent haute dose.

Cependant, aucune donnée d'efficacité comparative entre EFLUELDA et les vaccins quadrivalents dose standard (QIV-SD) présents sur le marché français n'est disponible. Seules des données d'efficacité comparant le vaccin trivalent haute dose (TIV-HD, FLUZONE) versus les vaccins trivalents dose standard (TIV-SD) sont disponibles (essai pivot FIM 12, étude de DiazGranados). A partir de l'étude d'immuno-bridging de EFLUELDA démontrant que EFLUELDA est non-inférieur au TIV-HD et supérieur pour la souche B additionnelle, l'efficacité clinique absolue du TIV-HD observée dans l'étude de DiazGranados peut être assimilée à l'efficacité clinique du QIV-HD en l'absence d'étude clinique réalisée avec le vaccin QIV-HD. Toutefois, l'efficacité clinique relative du QIV-HD utilisée dans le modèle correspond à l'efficacité du TIV-HD par rapport au TIV-SD et aucune donnée ne permet de connaître l'efficacité relative du vaccin QIV-HD par rapport aux QIV-SD puisqu'aucune étude comparative de ce type n'a été réalisée.

Ainsi, l'industriel fait le postulat que le différentiel d'efficacité relative entre les vaccins haute dose et dose standard quadrivalents est le même que celui démontré entre les vaccins haut dose et dose standard trivalents, sans démonstration de ce postulat.

Compte tenu des données cliniques disponibles, le vaccin trivalent dose standard (TIV-SD) est le comparateur le plus pertinent en matière de transparence de l'analyse. Ce vaccin, bien que plus commercialisé, reste recommandé et dispose d'une AMM dans la population de plus de 65 ans et il s'agit du seul vaccin pour lequel des données d'efficacité comparatives versus EFLUELDA sont disponibles.

Les résultats de EFLUELDA versus QIV-SD ne sont interprétables que sous l'hypothèse d'équivalence de l'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD à celle de TIV-HD versus TIV-SD.



## 6.3. Modélisation

### 6.3.1. Population simulée

#### *Description de la population simulée*

La population simulée correspond à la population française pour laquelle le vaccin EFLUELDA est indiqué : la population âgée de 65 ans et plus.

L'un des objectifs du modèle étant d'estimer le nombre d'événements sur un épisode grippal ; la taille de la cohorte simulée est importante. Les effectifs sont estimés à partir des données de l'INSEE.

Deux cohortes sont simulées : la cohorte des personnes de plus de 65 ans (13 133 254 individus) et la cohorte des personnes de 75 ans et plus (6 100 712 individus).

**Tableau 5. Populations simulées dans l'analyse de référence\_ Population française, source INSEE 2019 (Source : rapport technique industriel, mai 2020)**

| Groupe d'âge | Taille de la population |
|--------------|-------------------------|
| 65 – 74 ans  | 7 032 542               |
| 75 et plus   | 6 100 712               |
| Total        | 13 133 254              |

#### **Analyse de la HAS**

##### *Population simulée*

La représentativité de la population simulée n'a pas été documentée par l'industriel. En effet, cette représentativité dépend de la représentativité des sources qui permettent de documenter les données d'efficacité du modèle.

Or, les populations incluses dans ces sources ne sont pas présentées.

### 6.3.2. Structure du modèle

#### ► Type de modèle et états modélisés

Le modèle déposé est un modèle de transmission statique déterministe avec arbre décisionnel, développé sous Microsoft Excel.

Ce modèle a été développé initialement aux États-Unis en 2017 par la société Optum et avait pour objectif d'estimer l'efficience de TIV6HD en comparaison à QIV6SD dans la prévention de la grippe chez les adultes de 65 ans et plus en Australie, au Royaume-Uni et aux États-Unis. Le modèle a été adapté pour estimer l'efficience du vaccin EFLUELDA, par rapport à un vaccin QIV-SD chez les personnes âgées de plus de 65 ans, dans le contexte français.

Le modèle estime le nombre de cas de grippe, le nombre de consultations avec un médecin généraliste et le nombre de décès attribuables à la grippe en utilisant les taux d'attaque de la grippe pour une population vaccinée et non vaccinée, et les probabilités de chaque événement ultérieur conditionné par l'infection.

Les hospitalisations pertinentes à prendre en compte pour l'analyse sont définies selon deux approches de modélisation différentes :

- L'analyse de référence repose sur une approche conservatrice, considérant que les hospitalisations attribuables à la grippe sont directement liées au nombre de cas de grippe dans la population étudiée. Dans cette approche de modélisation, les hospitalisations conditionnellement à un cas de grippe sont prises en compte.
- la seconde approche, testée en analyse de sensibilité, suppose qu'il n'y a pas de lien entre les cas de grippe diagnostiqués et les hospitalisations attribuables à la grippe en raison de l'absence de dépistage systématique de la grippe en France. Dans cette approche de modélisation, les hospitalisations potentiellement attribuables à la grippe sont prises en compte.

La mortalité toutes causes confondues a été incluse dans le modèle en utilisant des données d'espérance de vie basées sur l'âge et le sexe. Un taux de mortalité par sexe pour un individu d'âge moyen dans la population simulée est calculé et inclus dans le modèle.

**Figure 1. Structure du modèle – Analyse de référence (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

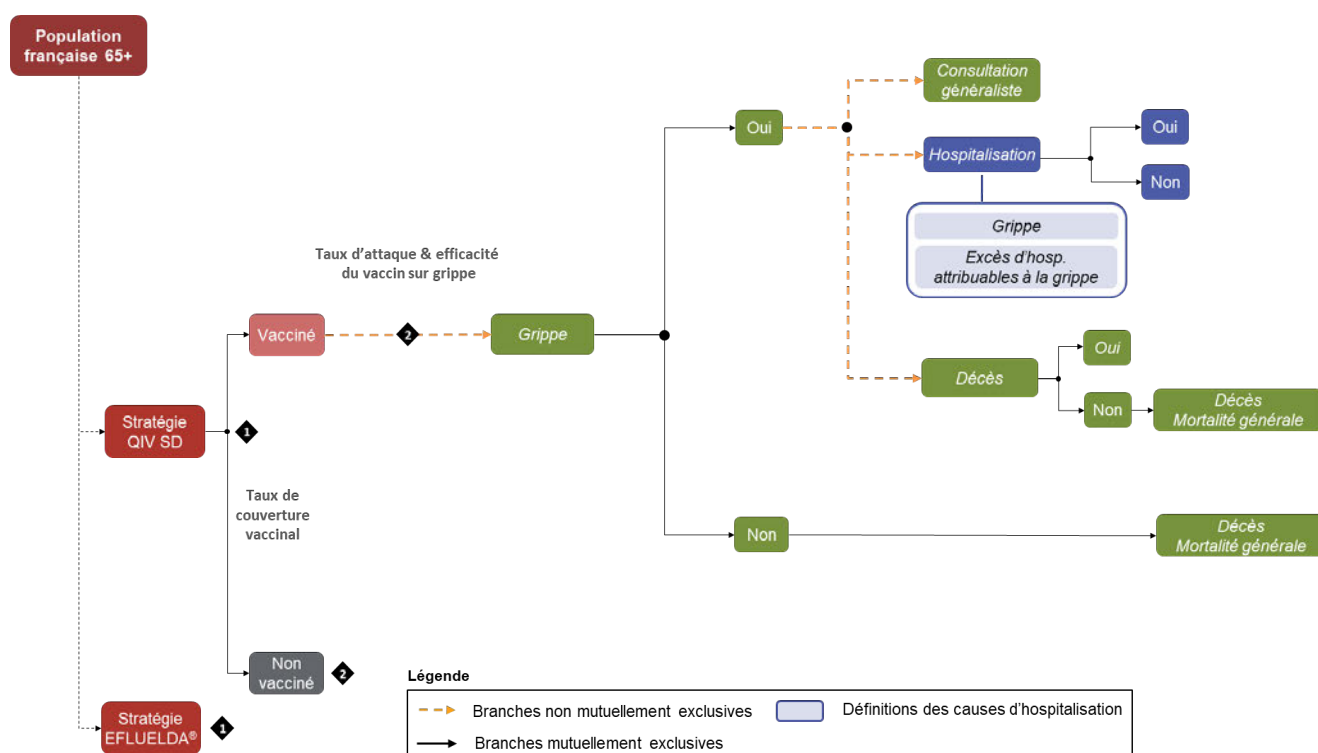
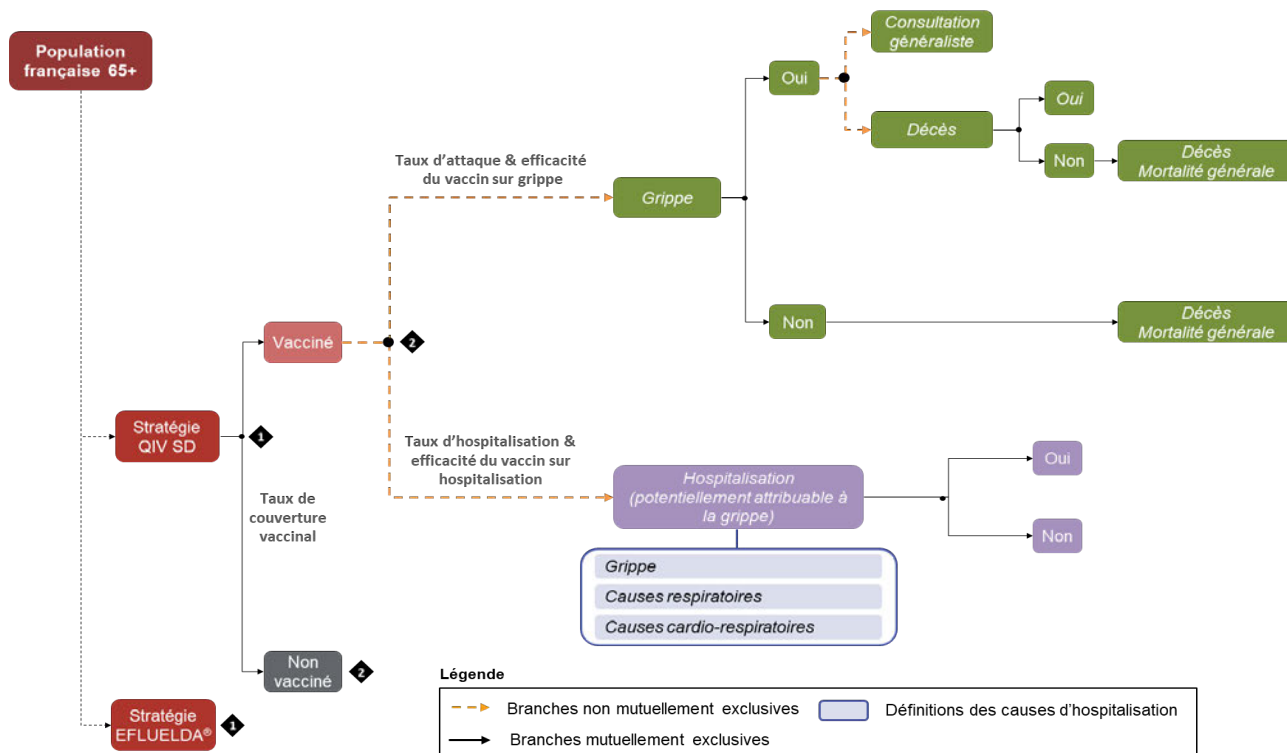


Figure 2. Structure du modèle - Approche 2 (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)



### ► Événements indésirables

Le modèle n'intègre pas les événements indésirables résultant de la vaccination.

#### Analyse de la HAS

##### Type de modèle

La modélisation mise en œuvre est un modèle statique par arbre de décision ne prenant pas en compte l'impact indirect de la vaccination des personnes de 65 ans et plus sur l'ensemble de la population française.

Le choix d'utiliser un modèle de transmission statique, plutôt qu'un modèle de transmission dynamique, signifie que le modèle ne peut évaluer que l'impact direct de la vaccination chez les individus vaccinés et qu'il ne peut évaluer aucun impact indirect ou impact d'immunité de groupe chez les individus non vaccinés. Une étude des modèles de contact dans la population française (Béraud et al. 2015) a démontré la nature hautement assortie des contacts dans la population, ce qui signifie que les individus ont tendance à avoir des contacts pertinents pour la propagation de maladies infectieuses avec des individus d'un âge similaire. Si la vaccination de la population âgée réduit le nombre d'individus infectieux dans cette tranche d'âge, elle réduit donc la fréquence des contacts entre les personnes âgées susceptibles d'être infectées et les individus infectés de la même tranche d'âge, ce qui peut se manifester sous la forme d'une immunité de groupe. Ce choix de structure de modèle peut donc être un choix conservateur, car si l'impact potentiel total de la vaccination de la population âgée est sous-estimée, alors cela devrait se traduire par une sous-estimation du gain d'efficacité de EFLUELDA.

L'industriel considère que ce choix est acceptable du fait que les personnes âgées de 65 ans et plus ont un rôle mineur en tant que vecteurs de transmission de la grippe ; cet argument est également avancé dans le guide de l'OMS (Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination, Sept 2016). Ce type de modélisation est en cohérence avec les autres modélisations publiées dans la littérature et évaluant les vaccins contre la grippe. Ce choix est un choix simplificateur qui peut être considéré comme acceptable : les personnes de plus de 65 ans ne sont pas les principaux vecteurs de transmission de la grippe compte tenu d'interactions moindres que les autres groupes d'âge (population retraitée notamment).

Par ailleurs, la modélisation mise en œuvre simule une saison grippale moyenne, ce qui limite l'interprétation que l'on pourra faire des résultats en fonction de la prédominance de souches particulières (H3N2, H1N1 ou co-circulation A et B par ex), sachant que les conséquences en termes de nombre de cas, de consultations, d'hospitalisation et de décès varient à chaque saison grippale en fonction des principales souches circulantes.

#### Événements modélisés

Le modèle mis en œuvre estime le nombre de cas de grippe, le nombre de consultations chez un médecin généraliste et le nombre de décès attribuables à la grippe en utilisant le taux d'attaque de la grippe pour une population vaccinée et non vaccinée, et les probabilités de chaque événement suivant l'infection grippale.

Les hospitalisations attribuables à la grippe sont considérées différemment, selon deux approches différentes. L'approche la plus conservatrice, considérant les hospitalisations conditionnellement à un cas de grippe, est sélectionnée en analyse de référence. La deuxième approche, considérant les hospitalisations selon une définition plus large indépendamment des cas de grippe et potentiellement attribuables à la grippe, est testée en analyse de scénario et en analyse complémentaires. Dans cette deuxième approche, les hospitalisations potentiellement attribuables à la grippe ne sont pas directement liées aux cas de grippe et impliquent un autre schéma de modélisation. Cette méthode d'estimation a pour objectif de prendre en compte l'impact indirect de la vaccination sur les hospitalisations potentiellement attribuables à la grippe. Cependant, cette démarche n'est pas appliquée de la même façon pour les décès, ce qui n'est pas justifié par l'industriel.

#### Événements indésirables

L'absence d'inclusion des événements indésirables dans le modèle suppose que la tolérance du vaccin quadrivalent à haute dose est égale à celle du vaccin trivalent à haute dose, alors qu'une réactogénicité plus élevée lors de la vaccination par EFLUELDA a été constatée dans les études sur la tolérance au vaccin. Ces effets sont cependant spontanément résolutifs en quelques jours et il n'a pas été constaté d'augmentation des EI graves.

Une étude de Chang et al. 2019 a rapporté les effets indésirables les plus fréquents survenus suivant l'administration d'EFLUELDA étaient des réactions au site d'injection : douleur au site d'injection (41,3 % dans le groupe EFLUELDA versus 36,4% dans le groupe poolé TIV-HD), des érythèmes (6,2 % vs 5,7%, respectivement), des gonflements (4,9 % vs 4,7%, respectivement), des indurations (3,7 % vs 3,5%, respectivement) ou des ecchymoses (1,3% vs 1,1 %). La majorité de ces réactions étaient de grade 1, sont survenues dans les trois jours suivant la vaccination et se sont résolues spontanément dans les 7 jours.

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents rapportés dans l'étude de Falsey et al. 2009, après l'administration d'EFLUELDA étaient des myalgies (22,7 % vs 18,9 %, respectivement), céphalées (14,4 % vs 13,6 %, respectivement) et malaise de grade >2 (3,6 % vs 2,9 %, respectivement). Ces données ne comparent pas la tolérance d'EFLUELDA à un vaccin quadrivalent à dose standard (la comparaison a été faite entre un vaccin trivalent à haute dose et un vaccin trivalent à dose standard), mais d'autres données qui comparent la tolérance d'un vaccin trivalent à haute dose à un vaccin trivalent à dose standard montrent des taux plus élevés d'effets indésirables pour le groupe TIV-HD : des réactions au site d'injection (41,8 % dans le groupe TIV-HD versus 31,3% dans le groupe TIV-SD) avec des douleurs au site d'injection (35,6 % vs 24,3%, respectivement), des érythèmes (14,9 % vs 10,8%, respectivement), des gonflements (8,9 % vs 5,8%, respectivement). La majorité de ces réactions étaient légères, sont survenues dans les trois jours suivant la vaccination et se sont résolues spontanément dans les 7 jours.

### 6.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

#### *Durée de simulation*

Le modèle suppose que tous les événements d'intérêt se produisent au cours d'une seule saison grippale. En raison de la nature des saisons de la grippe, celles-ci commencent et se terminent à n'importe quel moment sur une période de plusieurs mois, un horizon temporel de six mois est donc considéré pour les mesures de santé et économiques liées au cas de grippe ; le potentiel effet d'une dose du vaccin sur les saisons suivantes n'étant pas pris en compte.

#### *Hypothèses d'extrapolation des données disponibles*

Les données cliniques n'ont pas été extrapolées au-delà de l'horizon temporel d'une saison grippale. Les données sur l'efficacité du vaccin utilisées dans le modèle sont appliquées durant la saison grippale.

La prise en compte des années de vie sur un horizon temporel vie entière nécessite d'extrapoler les données de survie globale en appliquant, au-delà de 6 mois, une espérance de vie pour chaque groupe d'âge (65-74 ans et 75 ans et plus) et pondérée par la proportion d'hommes et de femmes dans la cohorte simulée.

**Tableau 6. Espérance de vie moyenne par groupe d'âge (Source : modèle Excel)**

| Groupe d'âge   | Age moyen de la cohorte considéré | Nombre d'année de vie par personne (actualisé) |                   |                    | Nombre d'année de vie ajusté sur la qualité de vie par personne (actualisé) |                   |                    |
|----------------|-----------------------------------|--|-------------------|--------------------|---|-------------------|--------------------|
|                |                                   | Homme  | Femme             | Espérance pondérée | Homme   | Femme             | Espérance pondérée |
| 65-74 ans      | 70 ans                            | 11,75 ans (46,8%)                              | 13,57 ans (53,2%) | 12,7 ans           | 9,53 ans (46,8%)  | 10,01 ans (53,2%) | 9,79 ans           |
| 75 ans et plus | 83 ans                            | 6,60 ans (38,9%)                               | 7,90 ans (61,1%)  | 7,4 ans            | 5,06 ans (38,9%)  | 5,66 ans (61,1%)  | 5,43 ans           |

#### **Analyse de la HAS**

##### La durée de simulation

Une durée de simulation de 6 mois permet de prendre en compte l'épisode grippal et les conséquences à moyen terme de l'infection grippale, mais il ne tient pas compte des éventuelles conséquences à long terme survenant au-delà de cette période.

Les hypothèses d'extrapolation

Seules les données de survie globale sont extrapolées pour les patients en vie à la fin de la saison grippale simulée. L'industriel ne présente ni la méthode d'estimation, ni les données de survie finalement imputées à chaque patient encore en vie au-delà de la période de 6 mois. Les espérances de vie moyenne pour chaque groupe d'âge ont été retrouvées à partir du modèle Excel.

**6.3.4. Estimation des paramètres intégrés au modèle****► Sources de données***Le taux d'attaque de la grippe : Somes et al. (2018)*

L'étude de Somes et al. est une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés qui ont fait état de la grippe saisonnière confirmée en laboratoire dans un groupe placebo. Trente-deux études ont été sélectionnées systématiquement pour l'analyse, dont trois étaient des essais menés auprès d'adultes âgés de 65 ans et plus (un essai en Afrique du Sud a été mené auprès de 1569 adultes âgés de 60 ans ou plus, un autre essai a été mené auprès de 911 personnes âgées de 60 ans ou plus aux Pays-Bas, et le troisième essai a concerné 109 adultes en Russie âgés de 46 à 94 ans). Les trois essais ont été menés en double aveugle sur une période d'au moins trois mois et tous les essais ont identifié la méthode de test de diagnostic. Plusieurs différences méthodologiques ont été signalées entre les trois études :

- Les études sud-africaine et russe ont toutes deux utilisé la PCR ou la culture pour diagnostiquer la grippe symptomatique, ce qui n'est pas le cas pour l'étude néerlandaise ;
- Les chercheurs qui ont procédé à l'examen systématique n'ont pas été en mesure de déterminer le délai entre l'apparition des symptômes et les tests de diagnostic pour les études néerlandaise et russe, mais ils ont pu le faire pour l'étude sud-africaine ;
- L'étude sud-africaine comprenait une surveillance active des participants à l'essai, mais pas l'étude néerlandaise, cet élément n'est pas précisé dans l'étude russe ;
- L'analyse de l'étude sud-africaine a été réalisée en intention de traiter, cet élément n'est pas précisé pour les études néerlandaise et russe.

Le taux d'attaque estimé de la grippe saisonnière rapporté pour les trois essais était de 7,2 % [IC 95 % : 4,3 ; 12,0] ( $I^2 = 88,5$  %,  $p = 0,0002$ ). Les estimations individuelles de chaque étude pour le taux d'attaque chez les adultes âgés non vaccinés étaient de 8 % [IC 95 % : 6 ; 9] pour l'étude sud-africaine, de 4 % [IC 95 % : 3 ; 6] pour l'étude néerlandaise et de 13 % [IC 95 % : 7 ; 21] pour l'étude russe. Ce taux d'attaque estimé ne fait pas de distinction entre les souches A et B de la grippe.

Les chercheurs ont comparé ce taux d'attaque estimé chez les adultes âgés avec une autre estimation rapportée dans une autre revue systématique, qui faisait état d'une estimation de 6,2 % [IC 95 % : 2,9 ; 12,6], un résultat similaire. Une autre estimation comparable, bien que dérivée à l'aide de méthodes différentes et pour des études menées aux États-Unis uniquement, faisait état de 3,9 % [IC 95 % : 3,4 ; 4,2].

Les auteurs ont indiqué que le manque d'essais avec des groupes placebo chez des adultes âgés a empêché l'examen systématique de produire des estimations plus précises du taux d'attaque de la grippe dans cette population. Cependant, peu d'essais sur la vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées sont menés avec des groupes placebo pour des raisons éthiques, ce qui limite le nombre d'essais admissibles pour cette revue.

*L'efficacité relative d'EFLUELDA par rapport au QIV-SD : DiazGranados et al. (2014) (essai FIM 12)*

Une étude publiée par DiazGranados et al rapporte l'efficacité relative d'un vaccin trivalent à haute dose par rapport à un vaccin trivalent à dose standard contre la grippe confirmée en laboratoire chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Le nombre de participants randomisés pour recevoir les vaccins à haute dose et à dose standard était de 15 991 et 15 998 respectivement, et seuls six patients n'ont pas reçu les vaccins comme prévu (1 participant s'est retiré du groupe du vaccin à haute dose et 5 participants se sont retirés du groupe du vaccin à dose standard). L'étude était en double aveugle et a été réalisée pendant les saisons grippales 2011-2012 et 2012-2013 aux États-Unis et au Canada.

L'étude a utilisé trois définitions de la maladie clinique :

- Maladie respiratoire, définie comme un ou plusieurs des symptômes suivants : éternuements, congestion nasale ou rhinorrhée, mal de gorge, toux, expectoration, respiration sifflante ou difficulté à respirer ;
- Maladie de type grippal définie par le protocole comme une maladie respiratoire avec mal de gorge, toux, crachats, respiration sifflante ou difficulté à respirer, accompagnée d'au moins un des symptômes suivants : température supérieure à 37,2°C, frissons, fatigue, maux de tête ou myalgie ;
- Maladie de type grippal selon la définition modifiée du CDC, définie comme une maladie respiratoire accompagnée de toux ou de maux de gorge, ainsi que d'une température supérieure à 37,2°C.

Les participants présentant une quelconque maladie respiratoire ont été diagnostiqués dans les 5 jours à l'aide de prélèvements nasopharyngés et d'un test PCR.

Le principal critère était une grippe confirmée en laboratoire, de tout type ou sous-type viral, dans les 14 jours suivant la vaccination, pour permettre le calcul de l'efficacité relative estimée entre les deux groupes d'étude. Le nombre de participants dans le groupe ayant reçu la dose standard de vaccin qui a répondu à ce critère était de 301, contre 228 dans le groupe ayant reçu la haute dose de vaccin. Les résultats de l'essai sont présentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 7. Efficacité relative du vaccin trivalent à haute dose par rapport au vaccin trivalent à dose standard**

| Résultat  | Efficacité relative [IC 95 %] |
|---|-------------------------------|
| <b>Maladie de type grippal définie par le protocole</b> | 24,2 % [9,7 ; 36,5]           |
| <b>Grippe, souche A</b>                                 | 24,0 % [7,8 ; 37,4]           |
| Grippe, souche A/H1N1                                   | 11,1 % [-159,6 ; 70,2]        |
| Grippe, souche A/H3N2                                   | 23,3 % [6,0 ; 37,5]           |
| <b>Grippe, souche B</b>                                 | 25,5 % [-15,7 ; 52,4]         |
| <b>Maladie grippale définie par le CDC et modifiée</b>  | 20,6 % [-4,6 ; 39,9]          |
| <b>Grippe, souche A</b>                                 | 17,3 % [-11,1 ; 38,6]         |
| Grippe, souche A/H1N1                                   | -50,0 % [-169,6 ; 82,8]       |
| Grippe, souche A/H3N2                                   | 18,9 % [-10,7 ; 40,8]         |
| <b>Grippe, souche B</b>                                 | 41,2 % [-36,0 ; 75,9]         |
| <b>Maladies respiratoires</b>                           | 18,3 % [5,0 ; 29,8]           |
| <b>Grippe, souche A</b>                                 | 16,3 % [1,0 ; 29,2]           |
| Grippe, souche A/H1N1                                   | -40,0 % [-252,4 ; 42,2]       |
| Grippe, souche A/H3N2                                   | 17,8 % [1,8 ; 31,2]           |
| <b>Grippe, souche B</b>                                 | 27,0 % [-5,1 ; 49,6]          |

Ces résultats montrent une efficacité relative du vaccin trivalent à haute dose par rapport à la dose standard de 24,2 % [IC 95 % : 9,7 ; 36,5] pour la grippe définie par le protocole, mais ces résultats varient en fonction des souches de grippe testées. Le vaccin a démontré une efficacité relative de 23,3 % [IC 95 % : 6, ; 37,5] contre la souche de grippe A/H3N2, mais les résultats contre les souches A/H1N1 et B n'étaient pas concluants.

Les auteurs de l'étude ont reconnu que bien que les personnes présentant des conditions à haut risque aient pu participer à l'étude, les personnes souffrant de maladies aiguës modérées ou graves ont été exclues.

La faible efficacité relative du vaccin à haute dose contre les souches A/H1N1 et B pourrait être due au fait que ces souches ont causé peu de cas de grippe, par rapport à la souche A/H3N2 pour laquelle l'efficacité relative a été estimée. Au cours des deux saisons de la grippe, 394 participants se sont présentés avec un syndrome grippal défini par le protocole et causé par A/H3N2 (171 dans le groupe à haute dose et 223 dans le groupe à dose standard), contre 17 cas de grippe causée par A/H1N1 (8 et 9 respectivement) et 89 cas de grippe causée par B (38 et 51 respectivement).

#### *Le taux d'hospitalisation dû à la grippe : FARDOGRIP*

L'étude FARDOGRIP analyse le fardeau de la grippe saisonnière en France en termes épidémiologiques et économiques. L'étude a utilisé les données des bases de données du PMSI, du CépiDC et d'autres sources sur plusieurs périodes d'étude (PMSI : 2000 à 2015 ; CépiDC et réseaux Sentinelles) de 2009 à 2018.

L'étude présente les résultats pour trois domaines distincts :

- Le fardeau direct de la grippe sur l'hospitalisation, en estimant le nombre d'hospitalisations attribuables à la grippe pendant la période d'étude enregistrées dans la base de données PMSI et pour lesquelles un code de diagnostic de la grippe (CIM-10 J10 et J11), principal ou associé significatif, a été enregistré comme diagnostic primaire. La mortalité attribuable à la grippe dans les hôpitaux a été estimée en utilisant la cause de décès enregistrée comme étant la grippe (CIM-10 J10 et J11). D'autres données sur la mortalité liée à la grippe ont été extraites de la base de données du CépiDC.
- le fardeau indirect de la grippe sur l'hospitalisation, en supposant que la charge directe sous-estime la charge réelle de la maladie, et utilise des codes de diagnostic pour les hospitalisations liées à la maladie grippale mais non directement liées à la grippe (principalement la grippe et la pneumonie, les affections respiratoires, les affections cardio-respiratoires et les hospitalisations toutes causes confondues). Ces estimations, ainsi que les estimations de mortalité identifiées pour les mêmes codes de diagnostic, ont été utilisées pour estimer l'excès de morbidité et de mortalité de la grippe saisonnière.
- L'impact organisationnel, en utilisant des données sur les consultations avec les médecins généralistes, les prescriptions d'antibiotiques, les absences au travail, la fréquentation des urgences et d'autres sources de données.

L'étude n'a pas été publiée.

Concernant les paramètres utilisés dans le modèle qui ont été dérivés des estimations de l'étude FARDOGRIP, plusieurs tableaux de résultats sont présentés :

**Tableau 8. Le nombre d'hospitalisations de personnes âgées de 65 ans et plus au cours des dernières saisons grippales en France (source : FARDOGRIP).**

| Saison    | Toutes causes | Grippe ou pneumonie | Cause respiratoire | Cause cardiaque |
|-----------|---------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| 2010-2011 | 1 087 158     | 25 015              | 65 077             | 150 704         |
| 2011-2012 | 2 075 755     | 52 147              | 130 733            | 282 786         |
| 2012-2013 | 1 705 848     | 45 494              | 112 955            | 230 749         |
| 2013-2014 | 732 454       | 14 779              | 39 440             | 96 919          |
| 2014-2015 | 1 228 594     | 36 615              | 83 535             | 158 565         |



|           |           |        |        |         |
|-----------|-----------|--------|--------|---------|
| 2015-2016 | 1 724 418 | 35 433 | 90 028 | 220 616 |
| 2016-2017 | 1 243 921 | 39 000 | 74 000 | 106 000 |
| 2017-2018 | 2 011 402 | 46 000 | 92 000 | 165 000 |

Tableau 9. L'estimation de l'excès d'hospitalisations liées à la grippe en période épidémique chez les personnes âgées de 65 ans et plus en France (source : FARDOGRIP).

| Saison    | Toutes causes | Grippe ou pneumonie | Cause respiratoire | Cause cardiaque |
|-----------|---------------|---------------------|--------------------|-----------------|
| 2010-2011 | 30 449        | 1 096               | 3 052              | 1 846           |
| 2011-2012 | 32 088        | 13 219              | 24 713             | 4 358           |
| 2012-2013 | 10 206        | 11 164              | 20 868             | 1 141           |
| 2013-2014 | 1 984         | 3 469               | 6 865              | 784             |
| 2014-2015 | 22 207        | 19 160              | 32 162             | 2 411           |
| 2015-2016 | 5 925         | 8 742               | 14 925             | 2 141           |
| 2016-2017 | 48 131        | 25 511              | 38 833             | 6 072           |
| 2017-2018 | 824           | 25 627              | 35 516             | -               |

Tableau 10. L'estimation de l'excès de décès liée à la grippe lors des récentes périodes d'épidémie en France pour les personnes âgées de 65 ans et plus (source : FARDOGRIP).

| Saison    | Grippe ou pneumonie | Cause respiratoire | Cause cardiaque | Toutes causes |
|-----------|---------------------|--------------------|-----------------|---------------|
| 2000-2001 | -                   | -                  | -               | -             |
| 2001-2002 | 1 856               | 3 325              | 3 102           | 10 337        |
| 2002-2003 | 213                 | 1 111              | 2 978           | 10 078        |
| 2003-2004 | 1 513               | 2 021              | 3 408           | 8 494         |
| 2004-2005 | 3 122               | 6 015              | 7 125           | 19 732        |
| 2005-2006 | -                   | 297                | 848             | 1 551         |
| 2006-2007 | 556                 | 946                | 230             | 557           |
| 2007-2008 | 229                 | 481                | 322             | 2 308         |
| 2008-2009 | 1 602               | 3 125              | 4 539           | 13 104        |
| 2009-2010 | 71                  | -                  | 72              | -             |
| 2010-2011 | 229                 | 258                | 138             | 2 376         |
| 2011-2012 | 1 690               | 3 598              | 3 653           | 13 344        |
| 2012-2013 | 1 376               | 2 729              | 3 609           | 11 570        |
| 2013-2014 | -                   | 29                 | 81              | 117           |
| 2014-2015 | 2 618               | 4 453              | 4 566           | 16 139        |

Tableau 11. Estimation de l'excès de décès liée à la grippe en France pour différentes tranches d'âge, 2000 à 2015 (source : FARDOGRIP).

|             | Excès de décès en moyenne par saison | IC 95 %         |
|-------------|--------------------------------------|-----------------|
| < 65 ans    | 584                                  | [322 ; 972]     |
| ≥ 65 ans    | 7 314                                | [5 434 ; 9 658] |
| 65 à 74 ans | 812                                  | [562 ; 1 113]   |
| 75 à 84 ans | 1 665                                | [1 191 ; 2 209] |
| ≥ 85 ans    | 4 837                                | [3 681 ; 6 336] |

*L'efficacité du QIV-SD : Govaert et al. (1994)*

Une étude réalisée aux Pays-Bas et publiée en 1994 a estimé l'efficacité des vaccins quadrivalents contre la grippe chez les personnes âgées. Il s'agissait d'un essai randomisé en double aveugle dans lequel 927 personnes âgées (définies comme ayant 60 ans et plus) ont reçu une dose standard de vaccin quadrivalent, tandis que 911 personnes âgées ont reçu un placebo en forme de solution

saline. Trois échantillons de sang ont été prélevés sur chaque participant pendant six mois afin d'évaluer les titres d'anticorps et de diagnostiquer la grippe par sérologie. Un titre de 38 ou plus et un titre quatre fois plus élevé dans le troisième échantillon de sang par rapport au deuxième échantillon de sang ont été considérés comme répondant aux critères d'une infection grippale.

Le risque relatif d'infection par la grippe (toutes souches confondues) pour les participants vaccinés était de 0,50 [IC 95 % = 0,35 ; 0,61] lorsqu'il a été diagnostiqué par sérologie. Lorsqu'il a été diagnostiqué par les médecins de famille, les postes de sentinelles néerlandais et par les réponses au questionnaire sur les symptômes, les risques relatifs étaient respectivement de 0,53 [IC 95 % = 0,39 ; 0,73], 0,69 [IC 95 % = 0,50 ; 0,87] et 0,83 [IC 95 % = 0,65 ; 1,05].

La limite d'âge inférieure pour être inclus dans l'étude était de 60 ans, et non de 65 ans. 368 participants du groupe vacciné (39,7 %) et 398 participants du groupe placebo (43,5 %) étaient âgés de 60 à 64 ans, et les estimations de l'efficacité du vaccin pour ce groupe d'âge peuvent ne pas être appropriées pour l'estimation de l'efficacité du vaccin dans le groupe des 65 ans et plus. Le risque relatif pour les participants âgés de 60 à 69 ans de contracter une grippe diagnostiquée par un test sérologique était de 0,43 [IC 95 % : 0,28 ; 0,67]. Ces données impliquent un effet protecteur plus important pour les personnes âgées de 60 à 69 ans que pour les personnes âgées de 70 ans.

#### *Le taux d'hospitalisation et de décès : Pivette et al. (2020)*

Une étude de Pivette et al. a été publiée en 2020 et décrit les caractéristiques des hospitalisations dues à la grippe pour cinq saisons de grippe entre 2012 et 2017. Les hospitalisations ont été identifiées dans la base de données française PMSI en utilisant les codes de diagnostic CIM-10 J09, J10 et J11 pour tous les diagnostics principaux, reliés ou associés d'une hospitalisation.

Au cours de la période d'étude, 91255 hospitalisations avec un diagnostic de grippe ont eu lieu pendant les cinq saisons de la grippe. Les taux d'hospitalisation des personnes de tous âges variaient de 12,7 pour 100 000 en 2013-2014 à 45,9 pour 100 000 en 2016-2017. La proportion d'hospitalisations survenues chez des participants âgés d'au moins 60 ans variait de 32 % en 2015-2016 à 72 % en 2016-2017. Dans cette tranche d'âge, 4 447 hospitalisations ont eu lieu et 5 415 admissions en soins intensifs (11,8 %). La proportion de décès à l'hôpital à la suite d'un diagnostic de grippe augmente avec l'âge, passant de 0,5 % dans le groupe des patients âgés de moins de 19 ans à 10 % chez les patients âgés d'au moins 80 ans.

#### **Analyse de la HAS**

##### *Somes et al. (2018)*

Le taux d'attaque estimé de la grippe saisonnière est issu de cette revue systématique et de la méta-analyse des groupes placebo des essais cliniques qui ont évalué l'efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées.

Cette revue est une publication indépendante récente qui n'a trouvé que trois essais cliniques pertinents pour la population étudiée. Au sein de ces trois essais, l'examen a fait état d'un degré élevé d'hétérogénéité ( $I^2 = 88,5\%$ ), mais les résultats de cet examen sont similaires à ceux d'autres examens systématiques et méta-analyses réalisés au sein du même groupe d'âge avec des études supplémentaires d'autres pays.

Un problème lié au taux d'attaque estimé des trois essais cliniques extraits est l'hétérogénéité de l'âge des participants entre chaque essai clinique. Le taux d'attaque estimé a été appliqué à une population âgée de 65 ans et plus dans ce modèle industriel d'efficience, mais le taux d'attaque a été estimé en utilisant des essais qui ont impliqué des patients âgés de 46 ans et plus. Le plus grand des trois essais cliniques avait un nombre total de participants de 1569 dans le bras placebo, tous âgés de 60 ans et plus. Cet essai est plus important que les deux autres essais cliniques (911 et 109 participants chacun pour les bras placebo), de sorte que le taux d'attaque estimé sera fortement pondéré par l'essai plus important avec

des participants qui avaient un âge similaire à la population de ce modèle d'efficacité. Le taux d'attaque estimé de la grippe saisonnière a été calculé à partir de cette revue systématique et de la méta-analyse des bras placebo des essais cliniques qui ont évalué l'efficacité des vaccins contre la grippe saisonnière auprès de la population âgée.

*DiazGranados et al. (2014), étude FIM12*

Cet essai clinique a été mené pendant deux saisons grippales très différentes, au cours desquelles la souche dominante en circulation était A/H3N2, la souche responsable des cas de grippe les plus graves chez les personnes âgées et dans une moindre mesure vis-à-vis de la souche A (H1N1) et de la souche B. Par conséquent, peu de participants à l'une ou l'autre des branches de l'essai clinique ont été infectés par la souche A/H1N1 ou une souche B, ce qui signifie que l'efficacité estimée du vaccin à haute dose contre ces deux souches de grippe ne peut être établie. Les preuves de protection contre la souche A/H3N2 sont solides, mais plusieurs saisons grippales récentes en France n'ont pas été dominées par cette souche. Sur la base des données présentées dans cette étude, il n'y a pas de démonstration d'un bénéfice additionnel lors d'une saison grippale qui ne serait pas dominée par la souche A/H3N2.

*FARDOGRIP*

L'étude FAROGRIP est une étude exhaustive du fardeau direct et indirect de la grippe saisonnière en France. Elle utilise les données de plusieurs saisons grippales récentes pour rendre compte de l'impact épidémiologique et économique de la maladie.

En ce qui concerne plus particulièrement la charge épidémiologique de la grippe saisonnière, l'étude fait état du nombre d'hospitalisations dues à la grippe et aux affections liées ou attribuables à la grippe, telles que les affections cardio-respiratoires et autres.

Il est important de noter que le taux d'hospitalisation pour 100 000 pour la population française n'est pas indiqué dans ce rapport. Le taux de décès dus à la grippe ou à des maladies attribuables à la grippe n'y est pas non plus présenté, mais le nombre de décès pour différentes maladies.

*Govaert et al. (1994)*

Cet essai randomisé contrôlé par placebo a estimé l'efficacité d'un vaccin quadrivalent à dose standard aux Pays-Bas en 1994, avec des participants âgés de 60 ans et plus. Les auteurs ont utilisé plusieurs définitions différentes du diagnostic de la grippe, mais l'objectif principal était la confirmation sérologique de la grippe. Un résultat robuste de 50 % a été présenté, ainsi que certaines hétérogénéités potentielles dans cette estimation lorsque les auteurs ont fait état de certains résultats par âge, notamment une efficacité estimée à 57 % chez les personnes âgées de 60 à 69 ans, et un résultat non concluant de 23 % [IC 95 % : -49 ; 61] chez les personnes âgées de 70 ans et plus.

*Pivette et al. (2020)*

Cette analyse des hospitalisations attribuables à la grippe à l'aide des codes de la CIM-10 pour les diagnostics de grippe présente la même limite que toutes les analyses similaires des hospitalisations attribuables à la grippe : la charge estimée de la maladie dans les hôpitaux n'est pas directement liée au diagnostic de la maladie.

Les auteurs ont nettoyé les données en supprimant les hospitalisations multiples avec les mêmes codes CIM-10 et se sont plutôt concentrés sur les hospitalisations pour chaque patient présentant les résultats les plus graves, c'est-à-dire l'admission dans un service de soins intensifs ou le décès à la fin du séjour, le cas

échéant. L'analyse s'est également concentrée uniquement sur les hospitalisations survenues au cours des semaines 45 et 15, en ignorant toutes les hospitalisations avec un code de diagnostic lié à la grippe entre la mi-avril et la mi-novembre. Cela permet d'éviter d'inclure les hospitalisations erronées attribuées à la grippe saisonnière qui se sont produites en dehors de la période des épidémies saisonnières de la maladie.

### ► Estimation des paramètres du modèle dans l'analyse de référence

#### *Taux de couverture vaccinale*

La couverture vaccinale de la population âgée en France a été établie à partir des rapports annuels sur la grippe saisonnière pour les saisons grippales de 2014 à 2018, publiés par Santé publique France. L'estimation utilisée dans le modèle est la couverture vaccinale moyenne pour cette période.

#### *Taux d'attaque de la grippe*

Le taux d'attaque des personnes non vaccinées âgées de 65 ans et plus provient d'une méta-analyse de Somes et al. (2018), qui a estimé ce taux en utilisant les bras placebo de plusieurs essais contrôlés randomisés de vaccins qui ont fait état de la grippe saisonnière confirmée en laboratoire. Le taux d'attaque est estimé à 7,2 % dans cette publication, valeur proche du taux d'attaque estimé de la grippe saisonnière chez les adultes rapporté par l'Organisation mondiale de la santé (entre 5% et 10%).

Le modèle estime le nombre de cas de grippe en appliquant ce taux d'attaque de la grippe à toute la population d'analyse, quel que soit l'âge.

#### *Probabilité de consultation conditionnelle à un cas de grippe*

La probabilité d'une consultation médicale en cas de grippe a été estimée pour les groupes d'âge de 65 à 74 ans et de 75 ans et plus en utilisant le nombre estimé de cas de grippe (calculé en utilisant le taux d'attaque de 7,2 % chez la population cible) et le nombre de consultations médicales signalées par les réseaux de sentinelles entre 2015 et 2019.

Le nombre de cas de grippe sur les cinq dernières saisons grippales est calculé en appliquant à la population française de 65 ans et plus, un taux d'attaque de la grippe moyen tenant compte d'une couverture vaccinale de 50% pour chaque saison grippale précédente, du taux d'attaque de la grippe de 7,2% et de l'efficacité vaccinale.

**Tableau 12. Probabilités de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Saison         | Cas de grippe estimés |         | Consultations médicales pour cas de grippe |         | Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe |              |
|----------------|-----------------------|---------|--|---------|--|--------------|
|                | 65 – 74 ans           | 75+ ans | 65 – 74 ans                                | 75+ ans | 65 – 74 ans  | 75+ ans      |
| 2014/15        | 310 832               | 318 222 | 149 248                                    | 108 200 | 48,0%  | 34,0%        |
| 2015/16        | 325 130               | 322 261 | 65 335                                     | 26 707  | 20,1%  | 8,3%         |
| 2016/17        | 341 083               | 323 720 | 109 090                                    | 67 451  | 32,0%  | 20,8%        |
| 2017/18        | 356 214               | 323 905 | 97 463                                     | 54 459  | 27,4%  | 16,8%        |
| 2018/19        | 369 372               | 325 930 | 68 143                                     | 31 630  | 18,4%  | 9,7%         |
| <b>Moyenne</b> |                       |         |  |         | <b>29,2%</b>   | <b>17,9%</b> |

#### *Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe*

Pour estimer la probabilité de décès par la grippe pour les groupes d'âge de 65 à 74 ans et de 75 ans et plus, la probabilité moyenne de décès entre 2010-11 et 2014-15 a été estimée. L'excès de

décès imputables à la grippe provient de l'étude FARDOGRIP, qui s'appuie sur les données du CepiDC et du réseau Sentinelles pour chacune des cinq saisons grippales.

La probabilité de décès par grippe pour chaque saison a été calculée en moyenne pour les deux groupes d'âge en utilisant les nombres de cas de grippe estimés précédemment.

**Tableau 13. Probabilités de décès conditionnelle à un cas de grippe (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Saison         | Cas de grippe estimés |          | Excès de décès attribuable à la grippe |          | Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe |          |
|----------------|-----------------------|----------|--|----------|--|----------|
|                | 65 à 74 ans           | 75 ans + | 65 à 74 ans                            | 75 ans + | 65 à 74 ans  | 75 ans + |
| 2010-2011      | 268 043               | 301 109  | 1 060                                  | 1 316    | 0,40 %   | 0,44 %   |
| 2011-2012      | 269 952               | 306 078  | 918                                    | 12 426   | 0,34 %   | 4,06 %   |
| 2012-2013      | 281 937               | 310 589  | 1 541                                  | 10 029   | 0,55 %   | 3,23 %   |
| 2013-2014      | 296 078               | 314 226  | 117                                    | 0        | 0,04 %   | 0,00 %   |
| 2014-2015      | 310 832               | 318 222  | 1 558                                  | 14 581   | 0,50 %   | 4,58 %   |
| <b>Moyenne</b> |                       |          |  |          | 0,36%  | 2,46%    |

#### *Taux d'hospitalisation conditionnel à un cas de grippe*

Selon l'approche 1 choisie en analyse de référence, les hospitalisations ayant pour origine un cas de grippe sont retenues. Les effectifs de ces hospitalisations proviennent de l'étude FARDOGRIP qui estime, à partir d'un modèle de régression cyclique, les excès d'hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe pour cinq saisons grippales de 2013/14 à 2017/18.

Le taux d'hospitalisation conditionnel à un cas de grippe est calculé en rapportant le nombre de cas estimé pour chaque saison grippale à la population française pour les 65 à 74 ans et les 75 ans et plus comme dénominateur.

Le taux moyen d'hospitalisation pour la période 2013 à 2018 est indiqué comme la moyenne des 5 estimations pour chaque année.

**Tableau 14. Taux d'hospitalisations attribuables à la grippe pour 100 000 personnes (Sources : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Saison         | Population  |           | Hospitalisations attribuables à la grippe |          | Taux d'hospitalisation par 100 000 |          |
|----------------|-------------|-----------|---|----------|------------------------------------|----------|
|                | 65 à 74 ans | 75 ans +  | 65 à 74 ans                               | 75 ans + | 65 à 74 ans                        | 75 ans + |
| 2017/18        | 6 596 553   | 5 998 243 | 7 068                                     | 20 330   | 107,1                              | 338,9    |
| 2016/17        | 6 316 347   | 5 994 816 | 6 801                                     | 31 378   | 107,7                              | 523,4    |
| 2015/16        | 6 020 924   | 5 967 792 | 4 364                                     | 8 103    | 72,5                               | 135,8    |
| 2014/15        | 5 756 156   | 5 892 998 | 6 087                                     | 25 849   | 105,7                              | 438,6    |
| 2013/14        | 5 482 919   | 5 819 006 | 2 126                                     | 3 666    | 38,8                               | 63,0     |
| <b>Moyenne</b> |             |           |   |          | 86,4                               | 300      |

#### *Estimation de l'efficacité vaccinale*

L'efficacité de EFLUELDA est présentée comme l'efficacité relative par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard, en citant l'essai d'efficacité du vaccin mené par DiazGranados et al. (2014). Cet essai a cependant rapporté l'efficacité comparative d'un vaccin trivalent à dose élevée par rapport à un vaccin trivalent à dose standard. L'estimation de DiazGranados a donc été extrapolée pour s'appliquer à une comparaison entre des vaccins quadrivalents plutôt qu'à des vaccins trivalents.

L'efficacité du vaccin quadrivalent dose standard provient de la publication de Govaert et al. (1994), qui a estimé le risque relatif d'infection par la grippe, confirmé par la sérologie, au cours de la saison grippale 1991-1992 aux Pays-Bas. Cet essai contrôlé randomisé a utilisé un contrôle placebo pour estimer l'efficacité absolue d'un vaccin quadrivalent à dose standard contre la grippe. Le risque relatif d'infection, comparé au placebo, était de 0,50 [IC 95 % : 0,35 ; 0,61]. Ce résultat ne permettait pas de distinguer les différentes souches de grippe.

**Tableau 15. Paramètres liés à l'impact du vaccin QIV HD (Sources : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Paramètre  | Valeur | Source                     |
|--|--------|----------------------------|
| <b>Taux de couverture vaccinale</b><br>Moyenne entre 2014 et 2018          | 50,0 % | Santé publique France      |
| <b>Proportion de cas de grippe à souche A</b><br>Moyenne entre 2014 et 218 | 76,0 % | Pivette et al. (2020)      |
| <b>Efficacité de QIV SD contre la souche A</b>                             | 50,0 % | Govaert et al. (1994)      |
| <b>Efficacité de QIV SD contre la souche B</b>                             | 50,0 % | Govaert et al. (1994)      |
| <b>Efficacité relative de QIV HD vs QIV SD</b>                             | 24,2 % | DiazGranados et al. (2014) |

#### *Estimation de la mortalité générale*

La mortalité toutes causes confondues dans le modèle a été estimée à partir des tables de mortalité françaises, stratifiées par âge et par sexe, de l'INSEE.

**Tableau 16. Mortalité générale toutes causes confondues**

| Tranche d'âge  | Probabilité de décès (mortalité toutes causes) |
|----------------|--|
| 65 à 74 ans    | 1,2 %  |
| 75 ans et plus | 4,3 %  |

#### **Analyse de la HAS**

##### Taux de couverture vaccinale

Il a été estimé à partir de la couverture vaccinale moyenne de la population cible sur plusieurs saisons grippales, telle que rapportée par Santé publique France. La variation de ce paramètre ne devrait pas affecter le résultat coût-efficacité du modèle, en raison de la nature statique du modèle.

##### Taux d'attaque de la grippe

Il provient d'une récente revue systématique et méta-analyse d'études qui ont estimé le taux d'attaque à partir des bras placebo d'essais contrôlés randomisés. Seuls trois essais, d'une grande hétérogénéité, incluaient des personnes de 65 ans et plus. Ces essais ont également inclus certains adultes de moins de 65 ans, un groupe d'âge qui présente généralement des taux d'attaque de la grippe inférieurs à ceux des adultes de 65 ans et plus. Par conséquent, le taux d'attaque estimé à 7,2 % est peut-être sous-estimé. De plus, l'Organisation mondiale de la santé a estimé que le taux d'attaque se situait entre 5 et 10 % pour les adultes, mais cette estimation ne se limite pas aux seuls adultes âgés de 65 ans et plus.

##### Estimation du nombre de cas de grippe par saison grippale

L'estimation des probabilités de consultation d'un médecin généraliste pour un cas de grippe ou de décès attribuables à un cas de grippe nécessite de calculer le nombre de cas de grippe pour plusieurs saisons grippales. Ce calcul présente des limites car la population française par classe d'âge pour chaque saison grippale, sur laquelle va s'appliquer le taux d'attaque de la grippe, n'est pas présentée ; ce qui rend impossible toute validation possible des nombres de gripes estimées par l'industriel.

Le taux d'attaque utilisé pour calculer le nombre de cas de grippe par saison grippale est un taux d'attaque moyen calculé sur une population non vaccinée (50%) et une population vaccinée (50%) pour laquelle une efficacité vaccinale de 50% est considérée. Il est fait l'hypothèse que la population française bénéficiait des vaccins grippaux à dose standard au cours de dernières saisons grippales. Considérant un taux d'attaque de la grippe de 7,2%, le taux d'attaque moyen prenant en compte les populations vaccinées et non vaccinées est de 5,4%.

#### Estimation de la probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe

La probabilité de consultation médicale avec un médecin généraliste conditionnelle à un cas de grippe a été estimée en divisant le nombre d'événements d'intérêt pour les deux groupes d'âge par le nombre estimé de cas de grippe, estimé à l'aide du taux d'attaque dérivé de Simes et al.

Le nombre de consultations médicales pour un cas de grippe provient du réseau Sentinelles, ce qui est conforme aux recommandations d'utiliser des sources de données françaises lorsqu'elles sont disponibles et de bonne qualité. Cependant, la méthode pour extraire le nombre de consultations pour grippe et par saison grippale à partir des bilans annuels publiés par le réseau Sentinelles n'est pas présentée.

La méthode de calcul consistait à estimer la probabilité d'une consultation avec un médecin généraliste pour chacune des 5 saisons de la grippe, puis à estimer la moyenne de ces probabilités. Il est plus approprié d'estimer la probabilité d'une consultation avec le médecin généraliste en utilisant la somme de toutes les consultations pour la période d'étude (dans ce cas, 2014-2015 à 2018-2019), divisée par la somme estimée de tous les cas de grippe. La probabilité d'une consultation serait de 28,7 % et 17,9 % pour les deux groupes d'âge (65 à 74 ans et 75 ans et plus, respectivement), plutôt que 29,2 % et 17,9 % respectivement. En utilisant cette méthode de calcul, le RDCR serait de 35 724 €.

#### Estimation de la probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe

La méthode utilisée pour estimer l'excès de décès attribuable à la grippe n'est pas présentée par l'industriel. La méthode mise en œuvre consiste en un modèle de régression cyclique, méthode qui est comparable à celle utilisée par Santé Publique France. Les excès de décès sont très variables d'une saison grippale à une autre et sont très différents entre les personnes de 65-74 ans et les personnes de 75 ans et plus. Des précisions supplémentaires à propos des estimations sont attendues, notamment sur la saison grippale de 2013/14 au cours de laquelle aucun décès attribuable à la grippe n'a été estimé chez les personnes de 75 ans et plus.

Par ailleurs, l'étude FARDOGRIP rapporte des estimations d'excès de décès attribuables à la grippe sur des saisons grippales anciennes de 2010/11 à 2014/15, alors que pour l'estimation des excès d'hospitalisation, des données sur des saisons grippales plus récentes sont disponibles.

En ce qui concerne la méthode de calcul de la probabilité moyenne estimée de décès causés par la grippe, l'industriel estime une moyenne des probabilités de décès calculées pour chaque saison de grippe. Il aurait été plus approprié

d'additionner le nombre total de décès pour grippe estimé sur les cinq saisons grippales et de le rapporter au nombre total de cas de grippe estimé sur cette période. En estimant la probabilité de décès au cours des cinq mêmes saisons grippales en divisant la somme des décès au cours de la période d'étude par la somme estimée des cas de grippe, la probabilité de décès estimée pour les deux groupes d'âge est de 0,34 % et 3,24 % comparé à 0,36 % et 2,46 % tel qu'estimé par l'industriel. En utilisant la probabilité de décès recalculé, le RDCR serait de 29 676 €/QALY par rapport à 35 723 €/QALY dans l'analyse de référence de l'industriel, ce qui est en défaveur de EFLUELDA.

#### Estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe

La méthode d'estimation du nombre d'hospitalisations attribuables à la grippe par saison grippale présente des limites importantes pour les raisons suivantes :

- La définition des hospitalisations retenues n'est pas précise et porte à confusion à plusieurs endroits dans le rapport technique. Il n'est pas possible de savoir si les séjours retenus correspondent aux séjours pour grippe (avec code diagnostic de grippe) auxquels s'ajoutent les excès de séjours pour cause respiratoire, ou si seulement les excès de séjours sont pris en compte. Dans les compléments d'annexe, l'industriel indique que ce sont les excès d'hospitalisations pour cause respiratoire qui sont retenus. Cependant, à aucun moment, l'industriel n'explique son choix de retenir ces hospitalisations, et pas celles pour grippe/pneumonie par exemple. Avec les explications fournies par l'industriel, il est très difficile de savoir si les séjours pour cause respiratoire comprennent ou non les séjours pour grippe/pneumonie.
- Les nombres d'hospitalisations attribuables à la grippe par saison grippale ne sont pas retrouvés dans le rapport complet FARDOGRIP, qui ne présente pas ces nombres d'hospitalisations en distinguant les groupes d'âges 65-74 ans et les 75 ans et plus. Même en retenant le tableau 23 du rapport complet FARDOGRIP, les effectifs d'hospitalisation pour cause respiratoire ne sont pas identiques à ceux indiqués par l'industriel dans le rapport technique en sommant les effectifs des personnes de 65-74 et de 75 ans et plus.
- L'étude de Pivette et al (2020) estime des taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes inférieurs à ceux estimés par l'industriel : le taux d'hospitalisation est de 26,5 pour 100 000 personnes chez les 65-74 ans et de 134,5 chez les 75 ans et plus, versus 86,4 et 300 respectivement pour l'estimation de l'industriel. Cette différence d'estimation n'est pas discutée par l'industriel.

Les données de Pivette et al sont testées dans le scénario A1 et montrent un impact important sur le nombre d'hospitalisations évitées (713 versus 1 728 dans l'analyse de référence), mais l'impact sur les résultats d'efficience est faible (augmentation du RDCR de 3,9%)

Concernant la méthode d'estimation, le taux moyen d'hospitalisation pour la grippe a été calculé en faisant la moyenne des taux pour 100 000 personnes observés pour chacune des cinq saisons grippales. En changeant cette méthode et en divisant le nombre total d'hospitalisations pendant ces cinq années par la somme de la population sur cinq ans, on obtient un taux d'hospitalisation de 87,6 et 301,0 pour 100 000, contre 86,4 et 300,0 pour 100 000 selon les estimations de l'industrie. Cela aurait eu un impact mineur sur le RDCR, le réduisant de 14 € par QALY à 35 709 €.

Cette méthode d'estimation (taux d'hospitalisation rapportée à la population française) n'est pas identique à celle utilisée pour estimer les probabilités de consultation et de décès conditionnelles à un cas de grippe, alors que l'arbre de décision



définit l'hospitalisation en analyse de référence comme un événement pouvant survenir chez les personnes infectées, au même titre que la consultation médicale ou le décès. Cette différence de méthode n'est pas justifiée par l'industriel et est difficilement compréhensible.

Par ailleurs, la méthode pour passer du taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes à la probabilité d'être hospitalisé conditionnellement à un cas de grippe n'est pas présentée dans le rapport technique. Dans le modèle Excel, cette précision est apportée sans pour autant éclaircir la méthode de calcul, il est par ailleurs surprenant de constater que la distinction entre les souches A et B est prise en compte alors que le rapport technique ne fait mention de ce point à aucun moment.

#### Probability of hospitalization

| Age group     | Risk group | Influenza A | Influenza B |
|---------------|------------|-------------|-------------|
| 65 - 74 years | High-risk  | 0,99%       | 0,41%       |
| 75+ years     | High-risk  | 3,45%       | 1,44%       |

Si l'on appliquait la même méthode d'estimation que celle utilisée pour estimer les probabilités de consultation et de décès conditionnelles à un cas de grippe, nous aurions des probabilités d'hospitalisations conditionnelles à un cas de grippe très différentes : 1,62% chez les 65-74 ans et 5,57% chez les 75 ans et plus.

#### Estimation de l'efficacité vaccinale

- Efficacité vaccinale des vaccins QIV-SD versus placebo

L'efficacité du vaccin quadrivalent à dose standard serait de 50% contre la grippe A et la grippe B, selon un essai clinique publié en 1994 par Govaert et al. Une revue systématique et une méta-analyse des études « test negative design » menées par Belongia et al (2016) entre 2004 et 2015 ont montré que les vaccins trivalents à dose standard utilisés pendant cette période avaient une efficacité estimée à 63 % [IC 95 % : 33 ; 79] chez les adultes âgés contre les souches de grippe B. Aucune estimation n'a été fournie pour les vaccins quadrivalents, mais on peut s'attendre à ce qu'ils soient au moins aussi efficaces. Par conséquent, le paramètre utilisé dans ce modèle peut avoir sous-estimé l'efficacité des vaccins quadrivalents à dose standard et, par conséquent, surestimé l'efficacité relative du vaccin quadrivalent à haute dose.

En analyse de sensibilité, l'industriel teste une valeur alternative d'efficacité vaccinale pour QIV SD de 35,0% basée sur une publication de SPF (Bonmarin *et al.* 2015). Cette étude a estimé l'efficacité en vie réelle des vaccins grippaux à dose standard chez les personnes âgées de 65 ans et plus sur la période 2000-2009. Avec une efficacité moindre des vaccins QIV-SD, le RDCR diminue de 24%.

Par ailleurs, l'ajustement de l'efficacité de la dose standard du vaccin contre les souches de grippe B de 50 % à 65 % ferait passer le RDCR à 51 977 € par QALY.

- Efficacité vaccinale du QIV-HD versus QIV-SD

En l'absence de données comparatives directes entre le QIV-HD et le QIV-SD, l'industriel estime l'efficacité relative en considérant une hypothèse de delta d'efficacité identique à celle observée pour le TIV-HD versus le TIV-SD. En effet, l'étude de DiazGranados rapporte l'efficacité comparative d'un vaccin TIV-HD versus TIV-SD, et non celle d'un vaccin QIV-HD versus QIV-SD.

Cette hypothèse s'appuie sur l'étude d'immuno-bridging pour EFLUELDA qui démontre la non-infériorité contre deux formulations de vaccins TIV-HD et la supériorité pour la souche B additionnelle. On peut donc estimer que QIV-HD est au moins aussi efficace que TIV-HD. A partir de cette étude d'immuno-bridging de EFLUELDA, l'efficacité clinique absolue du TIV-HD observée dans l'étude de DiazGranados peut être assimilée à l'efficacité clinique du QIV-HD en l'absence d'étude clinique réalisée avec le vaccin QIV-HD. Toutefois, l'efficacité clinique relative du QIV-HD utilisée dans le modèle correspond à l'efficacité du TIV-HD par rapport au TIV-SD et aucune donnée ne permet de connaître l'efficacité relative du vaccin QIV-HD par rapport au QIV-SD puisqu'aucune étude comparative de ce type n'a été réalisée.

En l'absence de données d'efficacité comparatives directes de QIV-HD versus QIV-SD, l'industriel fait le postulat que le différentiel d'efficacité relative entre les vaccins haute dose et dose standard quadrivalents est le même que celui démontré entre les vaccins haut dose et dose standard trivalents, sans démonstration de ce postulat. L'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD est assimilée à celle de TIV-HD versus TIV-SD.

Concernant la prise en compte des souches prédominantes, l'essai d'efficacité DiazGranados a fait état d'une efficacité relative globale de 24,2% quelque que soit la souche virale (critère de jugement principal), toutefois l'efficacité relative du vaccin trivalent à haute dose peut varier par souche de grippe. L'efficacité rapportée contre la souche A/H3N2 était de 23,3 % [IC 95 % : 6,0 ; 37,5], mais contre les souches A/H1N1 et B, l'efficacité rapportée était de 11,1 % [IC 95 % : -159,6 ; 70,2] et 25,5 % [IC 95 % : -15,7 ; 52,4] respectivement. Il est important d'observer que pendant les deux saisons de grippe de l'essai, il y a eu un nombre beaucoup plus élevé d'infections causées par A/H3N2 dans les deux bras de l'essai que les deux autres souches. Le nombre d'infections causées par le A/H1N1 et la souche B étant moins élevé, les preuves de l'efficacité de ces souches n'ont pas été concluantes. Toutefois, il est reconnu que la majorité des complications associées à la grippe pour ce groupe d'âge sont causées par la souche A/H3N2, ce qui limite l'impact de considérer une efficacité globale dans le modèle.

Le modèle tient compte de la proportion de souches en circulation en France en utilisant les données sur la proportion de cas cliniquement confirmés par souche pour cinq saisons de grippe récentes (2012-2013 à 2016-2017), estimant que 70,6 % des cas confirmés étaient causés par des souches de grippe A (et donc 29,4 % par des souches de grippe B). Cette proportion estimée est incluse dans le modèle, ainsi que l'efficacité estimée du QIV-SD de 50 % (par rapport au placebo) vis-à-vis des souches A et des souches B. Toutefois, le modèle considère une efficacité globale relative de EFLUELDA par rapport au QIV-SD sans distinction des souches virales, ce qui démontre une incohérence dans la relation entre l'efficacité du vaccin et la couverture des souches dans le modèle.

Un scénario testant une efficacité relative moindre de QIV-HD versus QIV-SD (19,5% provenant de la méta-analyse de Lee et al 2018 versus 24,2% en analyse de référence) amène à une augmentation du RDCR de +26% à 44 864 € par QALY. Par ailleurs, l'utilisation des bornes inférieures et supérieures de l'efficacité relative globale de DiazGranados montre que le RDCR varie de 22 943 € par QALY (efficacité relative de 36,5 %) à 92 416 € par QALY (9,7 %)., ce qui montre l'importante incertitude associée.

### ► Estimation des paramètres du modèle en analyse de scénario

Dans une analyse complémentaire, une autre définition des hospitalisations est proposée afin de prendre en compte l'impact direct sur la grippe mais aussi l'impact indirect du vaccin sur les pathologies respiratoires ou cardiaques.

Cette prise en compte plus large des hospitalisations nécessite de modifier l'approche de modélisation (cf. Figure 2). Dans cette deuxième approche de modélisation, les hospitalisations sont considérées indépendamment des cas de grippe (Approche 2). Il s'agit d'hospitalisations liées à des événements graves potentiellement liés à la grippe tels que les événements respiratoires ou cardio-respiratoires. Ces hospitalisations ne dépendent ainsi plus du taux d'attaque de la grippe et c'est l'efficacité du vaccin sur les hospitalisations qui est prise en compte (et plus l'efficacité du vaccin sur les cas de grippe) pour mesurer le nombre d'hospitalisations évitées au cours de la saison grippale modélisée.

Dans cette approche de modélisation, deux définitions différentes des hospitalisations, avec des périmètres différents, sont utilisés. Dans les deux cas, le périmètre des hospitalisations retenus est plus large que celui retenu en analyse de référence ; il s'agit des hospitalisations pour cause respiratoire et des hospitalisations pour cause cardio-respiratoire.

Pour chaque périmètre, l'incidence des hospitalisations pour 100 000 personnes sur laquelle va s'appliquer l'efficacité vaccinale est calculée :

- Périmètre des hospitalisations pour cause respiratoire : le taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes est calculé à partir d'une analyse du PMSI estimant le nombre moyen de séjours pour cause respiratoire (codes CIM-10 J00 à J99) sur les saisons épidémiques 2011/12 à 2017/18. Sur la base de ces séjours, un ajustement par un facteur de 0,82 correspondant à la proportion des codes diagnostics respiratoires qui ont été identifiés par lecture médicale dans l'analyse complémentaire de FIM12 comme potentiellement liés à la grippe a été pris en compte.

**Tableau 17. Nombre d'hospitalisation pour cause respiratoire attribuables à la grippe, à partir du PMSI (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Saison         | Population française |           | Période grippale         | Hospitalisations pour cause respiratoire |         | Taux d'hospitalisations pour cause respiratoire (/100 000) |                 |
|----------------|----------------------|-----------|--------------------------|--|---------|--|-----------------|
|                | 65 – 74 ans          | 75+ ans   |                          | 65 – 74 ans                              | 75+ ans | 65 – 74 ans  | 75+ ans         |
| 2013/14        | 5 482 919            | 5 819 006 | 27/01/2014 au 02/03/2014 | 74 749                                   | 33 172  | 492,44   | 498,37          |
| 2014/15        | 5 756 156            | 5 892 998 | 21/01/2015 au 15/03/2015 | 32 919                                   | 72 889  | 173,73   | 1 069,07        |
| 2015/16        | 6 020 924            | 5 967 792 | 25/01/2016 au 10/04/2016 | 53 565                                   | 73 639  | 348,78   | 1 072,42        |
| 2016/17        | 6 316 347            | 5 994 816 | 12/12/2016 au 05/02/2017 | 77 616                                   | 84 819  | 411,63   | 1 234,40        |
| 2017/18        | 6 596 553            | 5 998 243 | 04/12/2017 au 19/03/2018 | 53 944                                   | 105 682 | 363,83   | 1 533,78        |
| <b>Moyenne</b> |                      |           |                          |  |         | <b>358,08</b>  | <b>1 081,61</b> |

- Périmètre des hospitalisations pour cause cardio-respiratoire : le taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes est recalculé à partir d'une analyse du PMSI estimant le nombre moyen de séjours pour cause cardio-respiratoire (codes CIM-10 I00 à I99 et J00 à J99) sur les saisons épidémiques 2011/12 à 2017/18. Sur la base de ces séjours, un ajustement par un facteur de 0,77 correspondant à la proportion des codes diagnostics respiratoires qui ont été identifiés

par lecture médicale dans l'analyse complémentaire de FIM12 comme potentiellement liés à la grippe a été pris en compte.

Tableau 18. Nombre d'hospitalisation pour cause cardio-respiratoire attribuables à la grippe, à partir du PMSI (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| Saison         | Population française |           | Période                  | Hospitalisations pour cause respiratoire |         | Hospitalisations pour cause cardiaque |         | Taux d'hospitalisations pour cause respiratoire (/100 000) |                 | Taux d'hospitalisations pour cause cardiaque (/100 000) |                 | Taux d'hospitalisations pour causes cardio-respiratoires (/100 000) |                 |
|----------------|----------------------|-----------|--------------------------|--|---------|---------------------------------------|---------|--|-----------------|---|-----------------|---|-----------------|
|                | 65 – 74 ans          | 75+ ans   |                          | 65 – 74 ans                              | 75+ ans | 65 – 74 ans                           | 75+ ans | 65 – 74 ans  | 75+ ans         | 65 – 74 ans   | 75+ ans         | 65 – 74 ans   | 75+ ans         |
| 2013/14        | 5 482 919            | 5 819 006 | 27/01/2014 au 02/03/2014 | 74 749                                   | 33 172  | 74 749                                | 64 191  | 492,44   | 498,37          | 1 363,31  | 1 099,84        | 1 855,75  | 1 598,21        |
| 2014/15        | 5 756 156            | 5 892 998 | 21/01/2015 au 15/03/2015 | 32 919                                   | 72 889  | 32 919                                | 105 290 | 173,73   | 1 069,07        | 571,89  | 1 781,78        | 745,62  | 2 850,84        |
| 2015/16        | 6 020 924            | 5 967 792 | 25/01/2016 au 10/04/2016 | 53 565                                   | 73 639  | 53 565                                | 143 300 | 348,78   | 1 072,42        | 889,65  | 2 396,20        | 1 238,43  | 3 468,62        |
| 2016/17        | 6 316 347            | 5 994 816 | 12/12/2016 au 05/02/2017 | 77 616                                   | 84 819  | 77 616                                | 105 725 | 411,63   | 1 234,40        | 1 228,81  | 1 768,19        | 1 640,44  | 3 002,59        |
| 2017/18        | 6 596 553            | 5 998 243 | 04/12/2017 au 19/03/2018 | 53 944                                   | 105 682 | 53 944                                | 164 751 | 363,83   | 1 533,78        | 817,76  | 2 750,81        | 1 181,59  | 4 284,59        |
| <b>Moyenne</b> |                      |           |                          |  |         |                                       |         | <b>358,08</b>  | <b>1 081,61</b> | <b>974,28</b>   | <b>1 959,36</b> | <b>1 332,36</b>   | <b>3 040,97</b> |

Les taux d'hospitalisation ainsi estimés en fonction du périmètre des hospitalisations retenues sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 19. Taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes en fonction du périmètre des hospitalisations retenues - Approche de modélisation (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Scénario   | Hospitalisation                           |                     |  |        |
|------------|---|---------------------|--|--------|
|            | Approche                                  | Définition          | Valeur (taux d'hospitalisation pour 100 000) | Source |
| Scénario B | Approche 2 : indépendant du cas de grippe | Respiratoire        | 65-74 ans : 358,1<br>75+ ans : 1081,6        | PMSI*  |
| Scénario C | Approche 2 : indépendant du cas de grippe | Cardio-respiratoire | 65-74 ans : 1 332,4<br>75+ ans : 3 041,0     | PMSI*  |

\* Incidence moyenne sur 5 saisons grippales (2013/14 de 2017/18)

L'approche 2 prend en compte l'efficacité des vaccins sur les hospitalisations (impact direct et indirect sur les hospitalisations pour grippe, cause respiratoire ou cardiaque, indépendamment d'un antécédent de grippe). L'estimation de l'efficacité vaccinale des vaccins SD sur la prévention des hospitalisations provient de la publication américaine de Chit et al 2015 (29,3%) et les estimations de l'efficacité relative de EFLUELDA versus les vaccins SD proviennent de la méta-analyse de Lee et al 2018 et dépendent de la définition des hospitalisations retenue (pour grippe, cause respiratoire ou cardio-respiratoire).

**Tableau 20. Valeurs des paramètres d'efficacité en fonction des scénarii testés (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Scénario             | EV du vaccin SD (cas de grippe) |                     | EFLUELDA : EV relative au vaccin SD (cas de grippe) |                           | EV du vaccin SD (hospitalisation) |                          | EFLUELDA : EV relative au vaccin SD (hospitalisation) |                     |
|----------------------|---------------------------------|---------------------|---|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|---------------------|
|                      | Valeur                          | Source              | Valeur  | Source                    | Valeur                            | Source                   | Valeur  | Source              |
| Analyse de référence | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | -                                 | -                        | -   | -                   |
| Scénario A1          | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | -                                 | -                        | -   | -                   |
| Scénario A2          | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | 29,3%                             | Chit et al. 2015         | 17,8%   | Lee et al. 2018 *   |
| Scénario B           | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | 29,3%                             | Chit et al. 2015         | 24,3%   | Lee et al. 2018**   |
| Scénario C           | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | 7,9% (65-74)<br>10,4% (+75)       | Chit et al. 2015 et PMSI | 18,2%   | Lee et al. 2018 *** |

\* Définition dans Lee et al 'hospitalisations liées à la grippe'.

\*\* Définition dans Lee et al 'hospitalisations pour pneumonie'.

\*\*\* Définition dans Lee et al 'hospitalisation pour événement cardio-respiratoire'.

## Analyse de la HAS

[Calcul du taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes](#)

Le calcul effectué se fonde sur les données complémentaires de l'étude FIM12, avec l'application d'un taux d'ajustement afin de ne sélectionner dans le PMSI que les séjours pour causes respiratoires ou cardio-respiratoires potentiellement attribuables à la grippe.

Les taux d'ajustement sont de 0,82 pour les séjours pour causes respiratoires et de 0,77 pour les séjours pour causes cardio-respiratoires. Pour estimer ces taux d'ajustement, l'industriel s'est fondé sur les résultats de l'analyse complémentaire de l'essai FIM12, dans laquelle deux investigateurs ont identifié les codes diagnostics des séjours comme possiblement liés à la grippe. Ces codes diagnostics ont été transformés en code CIM-10 (codes I ou J en fonction du périmètre des hospitalisations retenues), et seuls les séjours dans le PMSI ayant ces codes ont été sélectionnés. Ce qui représentait 82% de tous les séjours pour causes respiratoires identifiés dans le PMSI et 77% pour causes cardio-respiratoires.

Cette méthodologie pour estimer le nombre d'hospitalisation potentiellement attribuables à la grippe pour une saison grippale est très fragile pour les raisons suivantes :

- Dans l'analyse complémentaire de l'étude FIM12, les hospitalisations ont été adjudiqués comme possiblement liés à la grippe par deux investigateurs indépendants (en aveugle), sans tenir compte de la confirmation virologique des cas de grippe. Il n'est ainsi pas possible de s'assurer que les codes diagnostics qui ont été identifiés soient reliés systématiquement à des séjours pour grippe virologiquement confirmée.
- D'autre part, il est considéré que tous les séjours du PMSI ayant les codes diagnostics ciblés par les investigateurs de l'étude FIM12, sont des séjours potentiellement attribuables à la grippe. Or, un séjour pour pneumopathie, bronchite ou asthme peut ne pas être systématiquement relié à un cas de grippe. Une surestimation du nombre d'hospitalisations attribuables à la grippe et par conséquent une surestimation du taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes pour grippe sur lequel va s'appliquer l'efficacité vaccinale ne peuvent être écartées.

Par ailleurs, les nombres d'hospitalisations pour cause respiratoire ou cardio-respiratoires par saison grippale ne sont pas retrouvés dans les annexes et semblent erronés notamment pour les personnes de 65-74 ans et plus. Les taux d'hospitalisations pour 100 000 personnes ne peuvent par conséquent pas être validés.

#### Estimation de l'efficacité vaccinale sur les hospitalisations

L'efficacité vaccinale contre les hospitalisations de QIV-SD versus le placebo provient de la publication de Chit et al. (2015). Il s'agit d'une étude réalisée dans le contexte américain sur des personnes âgées de 65 ans et plus. L'efficacité vaccinale contre les hospitalisations par rapport à une stratégie sans vaccin est estimée à 29,3% (IC 95% : [27,24 ; 31,43]). Aucune précision n'est apportée par l'industriel ou dans la publication de Chit et al. sur le périmètre des hospitalisations retenues pour estimer cette efficacité absolue.

L'efficacité vaccinale relative de QIV-HD versus QIV-SD contre les hospitalisations provient de la méta-analyse de Lee et al. 2018.

Il s'agit d'une méta-analyse de 5 essais contrôlés randomisés et de 4 études de cohorte observationnelles. Les définitions des hospitalisations retenues sont plutôt homogènes entre les études intégrées au réseau de la méta-analyse. Pour les hospitalisations pour cause respiratoire, la plupart des études sélectionnent les séjours avec des codes CIM 9 de pneumonie ou de grippe ; cependant toutes les

études n'appliquent pas les mêmes restrictions pour s'assurer qu'il s'agit d'hospitalisations attribuables à la grippe : les études de DiazGranados et al. 2015 et Gravenstein et al. 2017 considèrent toutes les hospitalisations pour pneumonie ou grippe durant la saison grippale, Richardson et al. 2015 au moins deux semaines après la vaccination et durant toute la saison grippale, DiazGranados et al. 2013 et Young-Xu et al. 2018 n'indiquent aucune restriction dans le temps. Dans tous les cas, les hospitalisations étaient adjudiquées comme possiblement liées à la grippe, sans tenir compte de la confirmation virologique des cas de grippe.

Pour les hospitalisations pour cause cardiorespiratoires et respiratoires, les résultats de la méta-analyse de Lee et al. ont été fortement influencés par les résultats de DiazGranados et al. 2015 et Gravenstein et al. 2017 en raison de la taille des groupes d'étude pour les deux études. L'étude de DiazGranados et al. 2015, a considéré les hospitalisations respiratoires et cardiorespiratoires comme possiblement liées à la grippe par deux investigateurs indépendants (en aveugle), sans tenir compte de la confirmation virologique des cas de grippe. Gravenstein et al. 2017 n'ont pas non plus pris en compte la confirmation virologique des cas de grippe. L'étude a plutôt identifié les hospitalisations liées à des problèmes respiratoires en utilisant les codes de diagnostic de la CIM-9.

L'estimation de cette efficacité relative contre les hospitalisations est à prendre avec beaucoup de précaution sachant qu'il n'y a aucune certitude que les hospitalisations retenues pour cause respiratoire ou cardio-respiratoire fassent suite à un cas confirmé de grippe.

#### ► Données introduites dans le modèle

Tableau 21. Données cliniques et épidémiologiques du modèle (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| Paramètre   | Valeur           | Source                     |
|---|------------------|----------------------------|
| Taux d'attaque de la grippe parmi la population âgée de 65 ans et plus non vaccinée | 7,2 %            | Somes et al. (2018)        |
| Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe              | 29,2 %           | Réseau Sentinelles         |
| 65 à 74 ans   | 17,9 %           |                            |
| 75 ans et plus  |                  |                            |
| Taux d'hospitalisation  |                  | Etude FARDOGRIP            |
| 65 à 74 ans   | 86,4 par 100 000 |                            |
| 75 ans et plus  | 300 par 100 000  |                            |
| Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe                              |                  | Etude FARDOGRIP            |
| 65 à 74 ans   | 0,36 %           |                            |
| 75 ans et plus  | 2,46 %           |                            |
| Taux de couverture  | 50,0 %           | Santé publique France      |
| Efficacité vaccinale relative de EFLUELDA comparé à QIV SD                          | 24,2 %           | DiazGranados et al. (2014) |
| Efficacité vaccinale de QIV SD  | 50,0 %           | Govaert et al. (1994)      |



## 6.4. Mesure et valorisation des états de santé

### 6.4.1. Sources de données

Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des vaccins contre la grippe. Afin d'estimer les données de qualité de vie associées à la survenue d'un cas de grippe et d'une hospitalisation, les données mobilisées dans les évaluations économiques sur les vaccins en prévention de la grippe (identifiées dans le cadre d'une revue de la littérature) ont été présentées.

Huit études présentaient des données de qualité de vie et estimaient une valeur d'utilité pour une grippe non compliquée allant de 0,25 à 0,558 (Chit et al 2015, Becker et al 2016, Raviotta et al 2016), une désutilité associée à un épisode de grippe allant de 0,0067 à 0,0079 (Skinner et al 2018, LARGERON et al 2018, Crépey et al 2018), une désutilité associée à une hospitalisation allant de 0,0033 à 0,018 (Skinner et al 2018, LARGERON et al 2018, Crépey et al 2018).

Une recherche complémentaire plus large sur les données d'utilité associées à la grippe dans la population âgée de 65 ans et plus a été réalisée : 4 études ont été identifiées (deux études chinoises, une brésilienne, une néerlandaise). Dans ces études, les paramètres d'utilité estimés sont les suivants :

- Valeur d'utilité de base : 0,8036 pour une personne âgée (Jiang et al 2020, Chine), 0,781 pour une population de 60 ans et plus (Crépey et al 2020, Brésil), 0,8071 et 0,7434 pour une population de 60-74 ans urbaine / rurale, 0,7719 et 0,6943 pour une population de plus de 75 ans urbaine / rurale (Yang et al 2020, Chine) ;
- Désutilité pour une grippe sans consultation : 0,0038 (De Boer et al 2020), 0,0082 (Crépey et al 2020)
- Désutilité pour une grippe avec consultation : 0,0045 (De Boer et al 2020)
- Désutilité pour une hospitalisation : 0,0118 (De Boer et al 2020), 0,018 (Crépey et al 2020)
- Valeur d'utilité pour un épisode de grippe en ambulatoire/ à l'hôpital : 0,5733 et 0,4128 (Yang et al 2020, Jiang et al 2020) ;
- Durée d'un épisode grippal : 6,2 jours en ambulatoire et 16 jours à l'hôpital (Yang et al 2020), 7 jours en ambulatoire et 9 jours à l'hôpital (Jiang et al 2020).

A partir de cette revue de littérature et des données disponibles permettant de renseigner les paramètres d'utilité, les sources de données suivantes sont utilisées par l'industriel :

- Les valeurs d'utilité de base de la population générale, distinguant les populations de 65-74 ans et de plus de 75 ans, proviennent de la publication de Szende et al 2014. Cette publication fait référence aux travaux de 2014 du groupe EuroQol qui estiment pour plusieurs pays, dont la France, des valeurs d'utilité dites normées en population générale. Un échantillon national représentatif de la population adulte non institutionnalisée de 2 892 personnes a été enquêté en France dans le cadre de l'étude ESEMeD (European study of the Epidemiology of Mental Disorders). Pour chaque questionnaire EQ-5D-3L, un score d'utilité a été calculé à partir de l'algorithme de valorisation par les préférences de la population générale française<sup>1</sup>, par sexe et groupe d'âge, à partir de la méthode TTO.
- L'essai clinique FIM12 a été retenu pour renseigner la durée d'un cas de grippe qui est de 6 jours. Cette durée est comparée aux publications de l'OMS, de Santé Publique France et à la durée de référence de l'arrêt de travail pour la grippe saisonnière (5 jours).
- Le niveau d'utilité par jour de grippe provient de l'étude de Turner et al 2003. Il s'agit d'une évaluation économique anglaise des traitements de la grippe A et B et de la prévention pour le

<sup>1</sup> Chevalier J, de Pourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. févr 2013;14(1):57-66.

NICE ; elle est utilisée comme source primaire dans la majorité des études identifiées dans la revue de la littérature (Skinner et al 2018, Crépey et al 2018, LARGERON et al 2018). Dans l'évaluation de Turner et al 2003, des valeurs d'utilité journalières sont estimées pour chaque jour passé dans l'état de santé grippal pour la population adulte en bonne santé et pour la population âgée à haut risque.

- Une étude anglaise portant sur l'évaluation d'une extension de la vaccination contre la grippe aux personnes âgées et à risque (Baguelin et al 2015) est prise en compte pour estimer la désutilité associée à une hospitalisation. Cette publication est utilisée comme source de données primaire dans les évaluations anglaises de Skinner et al 2018 et Crépey et al 2018 et dans l'évaluation brésilienne Crépey et al 2020. Les autres sources de données ne sont pas retenues car elles incluaient des patients plus jeunes (Boer et al 2020) ou sur une population australienne (McPhail et al 2015).

#### 6.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

##### *Estimation de la valeur d'utilité de la population générale*

Les valeurs d'utilité de la population générale par groupe d'âge et sexe proviennent du travail publié par le groupe EuroQol en 2014. La répartition entre les hommes et les femmes observée en France en 2019 est prise en compte pour calculer une valeur d'utilité de la population générale observée chez les 65-74 ans et chez les plus de 75 ans.

Les valeurs d'utilité de la population générale sont de 0,823 pour les 65-74 ans et de 0,748 pour les plus de 75 ans. Ces valeurs sont appliquées à tous les individus sur la durée de leur espérance de vie modélisée, en dehors des épisodes de grippe ou d'hospitalisation.

**Tableau 22. Valeurs d'utilité pour la population française (EQ-5D) (Source : rapport technique de l'industriel et modèle Excel, mai 2020)**

| Age            | Sexe  | Valeur d'utilité (TTO) |  | Répartition par sexe en France (INSEE 2019) |
|----------------|-------|------------------------|--|---|
|                |       | Moyenne                | Interquartile (25 <sup>ème</sup> – 75 <sup>ème</sup> ) |   |
| 65 – 74 ans    | Homme | 0,868                  | (0,80 ; 1,00)  | 46,8%                                       |
|                | Femme | 0,771                  | (0,64 ; 1,00)  | 53,2%                                       |
| 75 ans et plus | Homme | 0,767                  | (0,63 ; 1,00)  | 38,9%                                       |
|                | Femme | 0,717                  | (0,58 ; 1,00)  | 61,1%                                       |

##### *Estimation de la désutilité associée à un épisode de grippe*

L'estimation de la désutilité associée à un épisode de grippe nécessite d'estimer la durée de l'épisode ainsi que les valeurs d'utilité par jour à considérer dans un état grippal.

La durée de l'épisode grippal est fixée à 6 jours, et provient de l'étude FIM12.

Concernant les valeurs d'utilité journalières dans un état grippal, les valeurs estimées dans un bras placebo pour une population âgée et à haut risque sont prises en compte. Une moyenne est calculée sur les 6 premiers jours passés avec un cas de grippe.

En moyenne, la valeur d'utilité journalière associée à un cas de grippe est estimée à 0,2947.

**Tableau 23. Quality-Adjusted Life Day (QALD) pour les personnes âgées de 65 ans et plus et les individus à risque (adapté de Turner *et al.* 2003) (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Jours passés avec un cas de grippe | Placebo QALD  |
|------------------------------------|---------------|
| 1                                  | 0,117313      |
| 2                                  | 0,197075      |
| 3                                  | 0,270045      |
| 4                                  | 0,348902      |
| 5                                  | 0,401373      |
| 6                                  | 0,432902      |
| Moyenne                            | <b>0,2947</b> |

La désutilité associée à un épisode de grippe est calculée en prenant en compte la valeur d'utilité associée à un jour de grippe (0,2947) rapportée à la valeur d'utilité de la population générale (0,823 pour les 65 - 74 ans et 0,748 pour les 75 ans et plus) et de la durée de la grippe (6 jours) ajustée sur le nombre de jours d'une année (365) :

$$\frac{(\text{valeur d'utilité en population générale} - \text{valeur d'utilité journalière associée à un cas de grippe}) * 6 \text{ jours}}{365 \text{ jours}}$$

La désutilité associée à un épisode de grippe est estimée à 0,0087 pour la population des 65-74 ans et de 0,0074 pour la population des plus de 75 ans.

#### *Désutilité associée à une hospitalisation*

Une désutilité de 0,018 est appliquée pour chaque survenue d'hospitalisation. Cette désutilité est appliquée quel que soit le groupe d'âge 65-74 ans et plus de 75 ans et quelle que soit la définition de l'hospitalisation retenue.

Cette valeur est proche de celle estimée dans la publication américaine de Chit et al 2015 chez les personnes âgées (désutilité calculée de 0,0176).

#### **Analyse de la HAS**

##### Valeurs d'utilité de la population générale

Des valeurs d'utilité sont estimées pour la population générale, en distinguant les groupes d'âge 65-74 ans et plus de 75 ans, à partir du travail de 2014 du groupe EuroQol. Cette source de données est adaptée mais soulève des limites.

D'une part, cette étude a été réalisée dans le cadre de l'étude européenne sur la prévalence des maladies mentales et la façon dont a été constitué l'échantillon français représentatif des adultes de plus de 18 ans n'est pas précisé, que ce soit par l'industriel, dans la publication de Szende et al. 2014 (travaux du groupe EuroQol) ou encore dans la publication de König et al. 2009 (méthode et résultats de l'étude ESEMeD). La présence de biais de sélection du fait du sujet d'étude (troubles mentaux) n'est pas discutée ; le cas échéant les valeurs d'utilité de la population générale française pourraient être sous-estimées. Cependant, les valeurs estimées par l'industriel sont relativement proches des valeurs d'utilité retrouvées dans la littérature.

D'autre part, l'étude ESEMeD est assez ancienne ; les personnes ayant été enquêtées entre 2001 et 2003. Il n'est pas garanti que la population générale française ait le même état de santé et remplisse le questionnaire EQ-5D de la même façon en 2020, presque plus de 20 ans après l'étude ESEMeD. Une recherche de la littérature disponible sur l'estimation des valeurs d'utilité en population générale aurait permis éventuellement d'identifier une source plus récente française ou européenne et de la tester en analyse de sensibilité.

Une erreur est à noter dans le modèle Excel : l'application de la répartition homme/femme a été inversée pour estimer la valeur d'utilité en population générale pour chaque groupe d'âge (65-74 ans, plus de 75 ans), c'est-à-dire que le pourcentage de femmes a été appliqué à la valeur d'utilité des hommes et vice versa pour estimer une valeur d'utilité moyenne pondérée. Cette erreur conduit à appliquer des valeurs d'utilités à tous les individus sur la durée de leur espérance de vie modélisée plus élevées.

Les analyses de sensibilité réalisées montrent que ce paramètre a un impact important sur les résultats d'efficience. En prenant des valeurs d'utilité en population générale moins élevées (borne basse de l'intervalle, 25<sup>ème</sup> centile), le RDCR augmente et est donc en défaveur de la stratégie vaccinale avec EFLUELDA.

#### Désutilité associée à un cas de grippe

L'industriel retient l'étude de Turner et al. 2003 pour estimer les valeurs d'utilité journalières par jour de grippe. Il s'agit d'une évaluation HTA anglaise sur les traitements de la grippe A et B, à partir d'essais cliniques. Bien que cette source de données paraisse fondée car elle est utilisée comme source primaire dans de nombreuses évaluations économiques, l'industriel ne présente pas les sources des données utilisées (valeurs du bras placebo de quel essai clinique, pour quelle population) et la méthode utilisée pour estimer des valeurs d'utilité par jour de grippe. A la lecture de la publication de Turner, une échelle de Likert a été complétée chaque jour sur une durée de 21 jours. Les scores VAS obtenus sont convertis en score TTO afin de valoriser des valeurs d'utilité journalières.

L'industriel fait le choix de prendre en compte les valeurs d'utilité journalières estimées dans la population âgée à haut-risque. La population âgée et à haut-risque n'est pas définie et il n'est pas garanti qu'elle soit superposable avec la population d'analyse de la présente évaluation. La prise en compte des valeurs d'utilité journalières pour un cas de grippe estimés chez les adultes en bonne santé a considéré une valeur moyenne d'utilité pour un cas de grippe de 6 jours de 0,42. Cette valeur se rapproche finalement de la borne haute qui est testée en analyse de sensibilité, qui est fixée à 0,368 (variation de +25%).

La désutilité associée à un épisode de grippe est estimée à 0,0087 pour la population des 65-74 ans et de 0,0074 pour la population des plus de 75 ans. Ainsi, la désutilité associée à un épisode grippal est plus importante pour la population des 65-74 ans par rapport aux plus âgés (plus de 75 ans), du fait que l'industriel considère un niveau d'utilité par jour de grippe identique quel que soit l'âge et que l'utilité de base des 65-74 ans est plus élevée que celle des plus de 75 ans. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.

La désutilité associée à un épisode grippal chez les plus de 75 ans est relativement proche des désutilités estimées dans les évaluations économiques identifiées, allant de 0,0067 à 0,0079 (Skinner et al. 2018, LARGERON et al. 2018, Crépey et al. 2018). En revanche, la désutilité estimée chez les 65-74 ans est nettement supérieure.

L'impact d'un scénario avec une désutilité identique entre les deux groupes d'âge aurait dû être testé.

Aucune désutilité n'est prise en compte suite à l'épisode de grippe. Or, l'utilité de base n'est probablement pas retrouvée immédiatement après les 6 jours de grippe car une fatigue est fréquemment ressentie pendant les trois ou quatre semaines suivantes.

#### Désutilité associée à une hospitalisation

L'étude anglaise de Baguelin et al. 2015 est prise en compte pour estimer une désutilité associée à une hospitalisation. Une désutilité de 0,018 est considérée pour toute leur population d'analyse, y compris les enfants, sans distinction de groupes d'âge. Il semblerait que cette désutilité soit estimée en prenant en compte les hospitalisations non compliquées et les hospitalisations avec pneumonie.

L'absence de distinction de la désutilité pour hospitalisation en fonction des groupes d'âge 65-74 ans et plus de 75 ans n'est pas discuté par l'industriel, alors que l'impact d'une hospitalisation en termes de qualité de vie chez une personne âgée est plus important que chez des patients plus jeunes, avec des séjours plus longs et plus sévères.

#### Désutilité non prise en compte

Aucune désutilité associée aux effets indésirables du vaccin n'est prise en compte. Selon l'industriel, les profils de tolérance des vaccins à haute dose et à dose standard sont équivalents en termes de fréquence des EI immédiats et des EI non sollicités survenant après J28 et des EI graves (EIG). Par ailleurs, la majorité des effets indésirables connus est d'intensité modérée et de courte durée. Cependant, l'essai FIM12 indiquaient des fréquences d'EI de type réaction au site d'injection plus fréquentes dans le groupe TIV-HD que dans le groupe TIV-SD, ainsi que davantage de malaise et myalgies, sans toutefois observée une fréquence accrue des effets indésirables graves.

## 6.5. Mesure et valorisation des coûts

### 6.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts pris en compte sont les coûts directs suivants :

- Le coût d'acquisition de la vaccination ;
- Le coût d'administration de la vaccination ;
- Le coût de suivi d'un épisode de grippe ;
- Le coût associé à une hospitalisation.

Les passages aux urgences non suivies d'une hospitalisation ne sont pas mesurés, en raison de l'absence de données disponibles.

Tous les coûts sont valorisés en Euro<sub>2020</sub>. Les coûts antérieurs à 2020 sont actualisés selon l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) pour les biens et services de santé, de l'ensemble des ménages français, en base 2015 (Source INSEE).

#### **Analyse de la HAS**

Seuls les coûts directs consommés par l'intervention à court terme sont pris en compte, à l'exception des postes de coûts suivants :

- Les passages aux urgences non suivies d'une hospitalisation. Selon l'industriel, les données n'étaient pas disponibles pour les mesurer ; la possibilité d'utiliser les données du réseau OSCOUR géré par Santé Publique France, qui recueillent l'activité des services d'urgence, n'a pas été discuté par l'industriel. Bien que l'impact de ce coût soit potentiellement marginal sur le coût total de prise en charge, il était pertinent de le prendre en compte sachant que la grippe saisonnière conduit à des surcharges des services d'urgence et que le recours aux urgences peut se substituer à une consultation chez le médecin généraliste.
- La prise en charge des complications de la grippe à moyen terme à 3 mois.

Notamment, l'étude FARDOGRIP (période 2009-2018) indique qu'une part importante de patients hospitalisés pour grippe a des taux de ré-hospitalisations pour des complications liées à la grippe, non négligeables dans les 3 mois :

- Parmi les patients de 65-74 ans ayant été hospitalisé pour une grippe, 30,9% d'entre eux vont être réhospitalisé dans les 3 mois : dans 24,3% des cas pour une cause respiratoire, 22,9% pour une cause cardiaque, 6,1% pour cause d'insuffisance cardiaque et dans 6,1% pour un décès lors de la ré-hospitalisation ;
  - Parmi les patients de 75-84 ans ayant été hospitalisé pour une grippe, 29,4% d'entre eux vont être réhospitalisé dans les 3 mois : dans 22,9% des cas pour une cause respiratoire, 24,6% pour une cause cardiaque, 10% pour cause d'insuffisance cardiaque et dans 7,9% pour un décès lors de la ré-hospitalisation ;
  - Parmi les patients de plus de 85 ans ayant été hospitalisé pour une grippe, 26,3% d'entre eux vont être réhospitalisé dans les 3 mois : dans 23% des cas pour une cause respiratoire, 27,2% pour une cause cardiaque, 14,9% pour cause d'insuffisance cardiaque et dans 12,4% pour un décès lors de la ré-hospitalisation.
- Les coûts de traitement médicamenteux des cas symptomatiques de grippe (traitements médicamenteux prescrits ou automédication).
  - Les coûts de transport pour les consultations et les hospitalisations.
  - Les coûts des traitements associés aux événements indésirables du vaccin. L'industriel justifie le choix de ne pas intégrer les événements indésirables par le fait que la majorité de ces effets indésirables est d'intensité modéré et de courte durée, et que les profils de tolérance sont équivalents. Cependant, l'essai FIM12 indiquaient des fréquences d'EI de type réaction au site d'injection plus fréquentes dans le groupe TIV-HD que dans le groupe TIV-SD, ainsi que davantage de malaise et myalgies.

Les coûts moyens associés à ces postes sont supposés être faibles ; cependant leur exclusion nécessite d'être clairement justifiée par l'industriel.

Par ailleurs, compte tenu de la perspective collective adoptée et de l'horizon temporel vie entière, plusieurs postes de coûts ne sont pas pris en compte :

- Les coûts de prise en charge à domicile ou en institutionnalisation en raison de la perte d'autonomie des personnes âgées suite à une hospitalisation ;

La non prise en compte de ce poste de coût n'est pas discutée par l'industriel mais apparaît comme un choix conservateur puisque ces coûts sont attendus être moindre pour la stratégie vaccinale haute dose. Cependant, dans le cadre d'une analyse de l'efficience sur un horizon temporel vie entière, tous les coûts et résultats de santé variant entre les stratégies doivent être intégrés à l'évaluation.

## 6.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 24 : Volumes consommés et coûts unitaires

| Ressource   | Volume/fréquence   | Coûts  | Sources  |
|---|--|--|--|
| Vaccin QIV-HD                                     | Une dose de vaccin par personne<br>Application du taux de couverture vaccinal = 50% de la population   | Prix revendiqué :<br>■ € PFHT<br>■ € PPTTC (comprend l'honoraire de dispensation de 1,02€)   | Taux de couverture = SPF   |
| Vaccin SD   | Une dose de vaccin par personne<br>Application du taux de couverture vaccinal = 50% de la population   | 10,25€ PPTTC (comprend l'honoraire de dispensation de 1,02€)   | Taux de couverture = SPF<br>Prix = Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM-IT) de l'Assurance Maladie   |
| Administration du vaccin                          | 1/3 vaccination par un médecin généraliste dans le cadre d'une consultation<br>1/3 vaccination par un pharmacien<br>1/3 vaccination par un infirmier | Consultation MG = 25,58€<br>Pharmacien = 6,30€ (avec bon de prise en charge)<br>Infirmier = 8,80€ (2 AMI + IFD)<br>Coût moyen = 13,56€ | Répartition de l'administration entre professionnels de santé = hypothèse<br>Consultation MG = Tarif conventionnel 25€ + dépassements (données Ameli)<br>Tarification NGAP pour les actes infirmiers |
| Consultation médicale pour le suivi de la maladie | 65-74 ans : 29,2% des cas de grippe<br>+75 ans : 17,9% des cas de grippe   | Consultation MG = 25,58€   | Fréquence : réseau Sentinelles<br>Tarif conventionnel 25€ + dépassements (données Ameli)   |
| Hospitalisation                                   | 65-74 ans : 86,4/100000<br>+75 ans : 334,7/100000  | 5 937,63€  | Fréquence : étude FARDOGRIP<br>Coût d'un séjour = étude FARDOGRIP  |

### Descriptif

#### Coût d'acquisition du vaccin

Les coûts d'acquisition sont mesurés et valorisés pour les stratégies vaccinales suivantes :

- La vaccin EFLUELDA ;
- Les vaccins trévalents actuellement disponibles sur le marché français : Influvac Tetra, Vaxigrip Tetra et Fluarix Tetra.

Les coûts d'acquisition des vaccins disponibles sont valorisés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie. Ils sont introduits sous la forme d'une dose unitaire pour une personne.

L'honoraire de dispensation est ajouté au coût d'acquisition. Ce coût concerne tous les vaccins considérés, car ce sont tous des produits délivrés en officine (1,02€ par boîte).

Un coût d'acquisition de ■ € PPTTC est considéré pour le vaccin EFLUELDA et de 10,25€ PPTTC pour les vaccins tétravalents dose standard.

En termes de coût pour la population d'analyse, le coût d'acquisition du vaccin prend en compte le taux de couverture vaccinal (Source : Santé Publique France) qui est supposé de 50%.

Pour 50% de la population d'analyse, un coût d'acquisition du vaccin est considéré.

*Coût d'administration du vaccin*

Le vaccin peut être administré par un médecin, un infirmier ou un pharmacien. Aucune source de données ne permettant d'en connaître la répartition, il est supposé que le volume d'administration du vaccin se répartit de façon égale entre ces trois acteurs (1/3) et est identique et stable quelle que soit la stratégie vaccinale mise en place.

- Dans le cas d'une administration par un médecin, il est supposé que le vaccin soit administré par un médecin généraliste dans le cadre d'une consultation. La valorisation prend en compte le tarif conventionnel, auquel s'ajoute la majoration pour le médecin généraliste (C+MMG) et les éventuels dépassements.
- Dans le cas d'une administration par un infirmier, la nomenclature des actes professionnels (NGAP) est prise en compte en valorisant 2 AMI (6,50€) et une IFD (indemnité forfaitaire de déplacement).
- Dans le cas d'une administration par un pharmacien pour une personne âgée de plus de 65 ans et présentant un bon de prise en charge, le forfait est de 6,30€.

*Coût de suivi d'un épisode de grippe*

Le suivi de la grippe consiste en une consultation chez un médecin généraliste pour une proportion donnée de personnes (65-74 ans : 29,2% des cas de grippe pour les 65-74 ans et 17,9% des cas de grippe pour les plus de 75 ans). Ces proportions de recours au médecin généraliste par groupe d'âge proviennent du réseau Sentinelles pour la période 2014 à 2019, qui permet de suivre pour chaque saison grippale le nombre de consultations en médecine générale ambulatoire pour cas de grippe.

**Tableau 25. Taux de consultation pour cas de grippe par saison grippale – Réseau sentinelles (Source : rapport technique de l'industriel)**

| Saison  | Nombre de consultations estimées chez les adultes de 65 ans et plus | Source             |
|---------|---|--------------------|
| 2014/15 | 257 448   | Réseau Sentinelles |
| 2015/16 | 92 042  | Réseau Sentinelles |
| 2016/17 | 207 157   | Réseau Sentinelles |
| 2017/18 | 151 922   | Réseau Sentinelles |
| 2018/19 | 99 773  | Réseau Sentinelles |

La valorisation de la consultation chez le médecin généraliste prend en compte le tarif conventionnel, auquel s'ajoute la majoration pour le médecin généraliste (C+MMG) et les éventuels dépassements.

*Coût d'une hospitalisation pour grippe*

L'étude FARDOGRIP a pour objectif d'étudier le fardeau direct de la grippe d'un point de vue épidémiologique et économique. Tous les patients ayant au moins un séjour hospitalier pour grippe dans un établissement MCO sur la période 2009-2018 ont été sélectionnés. Ces patients sont identifiés dans la base du PMSI-MCO avec un code CIM10 en diagnostic principal ou relié de grippe (J09, J10 ou J11) ou un diagnostic associé de grippe (J09, J10 ou J11) et un diagnostic principal jugés comme pertinents par des experts (atteinte de l'appareil respiratoire, insuffisance cardiaque, etc...). Les patients décédés de la grippe et identifiés dans la base du CépiDC sont également sélectionnés.

A partir de cette étude, les séjours des patients ayant eu un séjour en MCO pour grippe ainsi que les séjours en soins de suite et réadaptation survenant dans un délai de 3 mois post-séjour grippe en MCO, ont été valorisés.

Le coût moyen d'une hospitalisation pour grippe (séjours MCO+SSR) est estimé à 5 937,63€ chez les patients de plus de 65 ans.



Ce coût est appliqué aux personnes de plus de 65 ans étant hospitalisé pour une grippe. La probabilité d'être hospitalisé conditionnellement à un cas de grippe est estimé à 86,4 pour 1000 000 personnes chez les 65-74 ans et à 334,7 pour 1000 000 personnes chez les plus de 75 ans.

## **Analyse de la HAS**

### Coût d'administration du vaccin

La méthode de valorisation des consultations médicales n'est pas décrite, notamment la méthode pour estimer un montant de dépassement moyen. Le montant moyen de dépassement pris en compte est de 0,58€.

L'administration du vaccin est réalisée par un médecin généraliste, un infirmier ou un pharmacien. La répartition entre ces trois acteurs ne fait pas l'objet d'analyse de sensibilité.

Cependant, même si le coût d'administration du vaccin est sous-estimé, l'impact sur les résultats est nul puisque la même proportion de patients se font vacciner dans les deux stratégies vaccinales comparées.

### Coût de suivi d'un épisode de grippe

La proportion de patients consultant un médecin généraliste pour des symptômes grippaux provient du réseau Sentinelles. Le nombre de consultations obtenu à partir du réseau Sentinelles est présenté par saison grippale de 2014 à 2019.

La méthode de valorisation du dépassement pour une consultation chez un médecin généraliste n'est pas présentée et aboutit à un montant faible (0,58€) alors que le coût d'une consultation chez un médecin généraliste avec dépassement s'élève plutôt aux alentours de 28€ (montant estimé à partir des données disponibles sur ameli, pour 2017), plutôt que de 25,58€.

La prise en charge de la grippe consiste seulement en une consultation chez le médecin généraliste. Aucun passage aux urgences à la place ou en amont d'une consultation n'a été pris en compte. Les passages aux urgences ont été pris en compte dans plusieurs évaluations identifiées dans la littérature (par exemple, Skinner et al 2018, Largeron et al 2018).

Aucun traitement médicamenteux n'est pris en compte pour la gestion de la grippe. Ces coûts sont probablement minimes.

### Coût d'une hospitalisation pour grippe

Les coûts des séjours en soins de suite et réadaptation survenant dans les 3 mois après le séjour MCO pour grippe sont intégrés dans l'estimation d'un coût global d'hospitalisation (MCO+SSR) pour la prise en charge de la grippe.

Ces séjours sont importants à prendre en compte tenu du fait que les personnes âgées sont davantage fragilisées par une hospitalisation et retournent dans des proportions moindres à leur domicile (d'après l'étude FARDOGRIP entre 23% et 42% des patients hospitalisés sont transférés ailleurs qu'à leur domicile).

Cependant, la méthode de calcul du coût moyen d'une hospitalisation pour grippe pour les patients de plus de 65 ans n'est pas présentée par l'industriel. Ce coût est estimé à 5 937,63€ ; ce coût moyen estimé mériterait d'être comparé et discuté par rapport au coût moyen de production d'un séjour pour grippe car il paraît surestimé. En considérant la répartition des séjours par GHM (Scan Santé, établissements publics, 2019), et les coûts de production des séjours pour grippe avec un GHM 04M25 retrouvé dans l'ENC2015 (ex-DGF) : 756€ pour le GHM 04M25T, 1 626€ pour le GHM 04M251, 2 921€ pour le GHM 04M252, 5 138€ pour le GHM

04M253, 18 606€ pour le GHM 04M254, le coût moyen pondéré d'un séjour pour grippe est de 3 963€.

Par ailleurs, l'industriel ne discute pas le fait de ne pas prendre en compte un coût moyen de séjour différent en fonction de l'âge (comorbidités, durée de séjour, sévérité du séjour potentiellement différents selon le groupe d'âge 65-74 ans et plus de 75 ans).

Le taux d'hospitalisation attribuable à la grippe pour 100 000 personnes n'est pas retrouvé dans l'étude FARDOGRIP (voir l'analyse critique dans la partie modélisation)

## 6.6. Validation

### *Vérification technique (validation interne)*

Les développeurs du modèle, des chefs de projet locaux et un consultant externe ont validé le modèle. La structure du modèle, les formules et les macro-programmes associés ont été vérifiés pour leur validité, avant que l'exactitude et la validité des résultats du modèle soient vérifiées à l'aide de valeurs extrêmes.

Les développeurs ont vérifié les formules du modèle Excel, l'accord entre les sources de données utilisées pour paramétrer le modèle et les données entrées dans le modèle, ainsi que la sensibilité du modèle aux variations des paramètres.

Un programmeur senior, le consultant externe, n'ayant pas participé à la création du modèle a ensuite testé la structure du modèle, ses fonctionnalités, les formules utilisées, les macro-programmes et toutes les feuilles de calcul intermédiaires. Le programmeur senior a également évalué la pertinence des distributions de paramètres utilisées pour les paramètres dans l'analyse de sensibilité probabiliste.

Des chefs de projet ont validé l'adaptation du modèle à la situation française en vérifiant les données utilisées et les résultats obtenus à partir du modèle.

### *Validation externe*

Le modèle a été validé en externe à l'aide de données sur les consultations des médecins généralistes, sur les hospitalisations liées à la grippe et sur les décès imputables à la grippe.

**Tableau 26. Validation externe des résultats simulés par le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Événements       | Estimations du modèle pour le bras QIV-SD | Estimations externe                     | Source                                   |
|------------------|---|---|--|
| Consultations    | 169 881                                   | 155 545<br>[IC 95 % : 92 042 ; 257 448] | Réseau Sentinelles 2014-2015 à 2018-2019 |
| Hospitalisations | 21 417                                    | 18 251<br>[IC 95 % : 8 101 ; 29 365]    | Pivette et al. 2020                      |
| Décès            | 9 471                                     | 9 000                                   | Bomarin et al. 2015                      |

## Analyse de la HAS

### Validation interne

La cohérence interne du modèle a été validée par une équipe de Sanofi et par un consultant externe qui n'a pas participé à l'élaboration du modèle.

#### Validation externe

Le processus de validation externe montre que le modèle estime un nombre de consultations, d'hospitalisations et de décès similaire à celui rapporté par les sources indépendantes françaises.

Les chiffres très proches du nombre d'hospitalisations entre la sortie du modèle pour le vaccin QIV-SD et les données de Pivette et al. (2020) sont surprenants, sachant que les taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes étaient très inférieurs dans Pivette par rapport à la donnée d'entrée dans le modèle de l'industriel. Sachant que la définition des hospitalisations retenues entre les deux sources n'est pas la même, le volume de séjours hospitaliers n'est le même. Des différences plus importantes en termes de nombre d'hospitalisations total sont par conséquent attendues ; ce point n'est pas évoqué par l'industriel.

Concernant les décès liés à la grippe, la publication française de Bonmarin et al. (2015) estime un nombre de décès attribuable à la grippe de 9000 pour une saison grippale versus 9471 dans le bras QIV-SD de la modélisation (+5%). La probabilité de décès estimée dans cette publication n'est pas mentionnée par l'industriel.

Le nombre de cas de grippe n'est pas discuté par l'industriel et aucune validation n'est proposée.

#### Validation croisée

De plus, les résultats du modèle n'ont pas été validés par comparaison avec d'autres modèles de l'impact des vaccins à haute dose en France car aucun modèle de ce type n'a été publié. Les résultats des modèles n'ont pas non plus été validés par comparaison avec des modèles d'efficience étrangers. Plusieurs évaluations économiques d'un vaccin trivalent contre la grippe à haute dose par rapport à des équivalents de dose standard ont été publiées, mais aucune n'a évalué les coûts et les avantages d'EFLUELDA par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard.

Une étude (Chit et al. 2015, Vaccine), sponsorisé par l'industriel, a évalué l'impact du vaccin TIV-HD sur le nombre de cas de grippe, le nombre de consultations médicales et d'hospitalisations pour affections cardio-respiratoires et pour affections respiratoires potentiellement associées à l'infection grippale et le nombre de décès causés par la maladie, mais l'analyse n'a pas précisé comment les hospitalisations attribuables à la grippe ont été identifiées. Le vaccin QIV-SD était dominé par le TIV-HD, coûtant plus par personne que le TIV-HD (85,83 \$ contre 85,43 \$) mais permettant d'économiser moins de QALYs par personne que le TIV-HD (4,9627 QALYs contre 4,963 QALYs). Ce résultat dépend fortement de l'efficacité supposée des deux vaccins, le QIV-SD n'étant que marginalement plus efficace que le TIV-SD, contre une augmentation relative de 24,24% de l'efficacité du TIV-HD.

Une deuxième étude (Raviotta et al. 2016), indépendante et pas sponsorisé par l'industriel, a porté sur le vaccin trivalent avec adjuvant à dose standard, et était similaire à la première analyse à plusieurs égards. Cette étude a retenu une efficacité du vaccin de 39% pour le TIV-SD, et a également supposé que le TIV-HD était 24,2% plus efficace pour réduire l'infection grippale que le TIV-SD. La valeur de l'efficacité pour le QIV-SD n'était pas clairement présentée dans l'analyse, et l'efficacité du vaccin adjuvanté n'avait pas été publiée au moment de cette étude,

les auteurs ont donc examiné une gamme de valeurs pour ce paramètre. Les coûts de vaccination supposés étaient similaires à ceux de la première étude (TIV-SD 10,69 \$, QIV-SD 16,15 \$, TIV-HD 31,20 \$) et cette analyse a également estimé les coûts et les bénéfices sur une saison grippale, en procédant à l'analyse du point de vue de la société.

La comparaison du TIV-HD au QIV-SD a donné un RDCR de 31214 \$ par QALY. La plus grande différence entre ces deux études était la définition des hospitalisations évitables par la vaccination. La deuxième étude de Raviotta et al. a utilisé une définition plus conservatrice des hospitalisations attribuables à la grippe que l'étude de Chit et al. qui incluait dans leur définition d'autres affections respiratoires et cardio-respiratoires.

D'autres analyses économiques du vaccin TIV-HD par rapport au vaccin TIV-SD ont été publiées, mais elles n'ont pas été réalisées à l'aide de modèles mathématiques. En comparant les résultats de l'analyse économique d'EFLUELDA à ceux des analyses économiques du vaccin TIV-HD qui ont utilisé des modèles mathématiques similaires, l'analyse d'EFLUELDA montre que le comparateur (QIV-SD) n'est pas dominé par le nouveau vaccin, principalement en raison de la différence de coûts par rapport à la différence d'économies réalisées grâce à la réduction des hospitalisations. Ce n'est que lorsque la définition des hospitalisations évitables par la vaccination est élargie pour inclure les affections cardio-respiratoires, lorsque l'hospitalisation attribuable à la grippe ne dépend pas du nombre estimé de cas de grippe, que le RDCR réduit considérablement (14 189 € par QALY), mais EFLUELDA ne domine pas le comparateur.

## 6.7. Résultats présentés par l'industriel

### 6.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

Dans l'analyse de référence chez les personnes de 65 ans et plus, au prix revendiqué et sur un horizon temporel vie entière, le RDCR de EFLUELDA versus le QIV-SD est de 35 723 € pour un QALY supplémentaire et de 29 541 € pour une année de vie gagnée.

EFLUELDA est plus efficace et plus coûteux que QIV SD. EFLUELDA est associé à un coût supplémentaire de ██████ € comparativement à QIV SD pour un gain de 0,0004 année de vie ainsi qu'un gain de ██████ année de vie ajustée sur la qualité.

**Tableau 27. Résultats d'efficience de l'analyse de référence – Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|          | Coûts    | AV      | QALY   | Δ coûts  | Δ AV   | ΔQALY  | RDCR (€/AV) | RDCR (€/QALY) |
|----------|----------|---------|--------|----------|--------|--------|-------------|---------------|
| QIV SD   | 21,92 €  | 10,0144 | 7,5923 | -        | -      | -      | -           | -             |
| EFLUELDA | ██████ € | 10,0149 | ██████ | ██████ € | 0,0004 | ██████ | 29 541 €    | 35 723 €      |

#### ► Sous-population : résultats dans la population de 75 ans et plus

Dans la population de plus de 75 ans, avec les hypothèses posées en analyse de référence, le RDCR de EFLUELDA versus le QIV-SD est de 22 012 € pour un QALY supplémentaire et de 17 244€ pour une année de vie gagnée.

EFLUELDA est associé à un coût supplémentaire de ██████ € comparativement à QIV SD pour un gain de 0,0007 année de vie et de ██████ année de vie ajustée sur la qualité pour la sous-population âgée de 75 ans.

**Tableau 28. Résultats d'efficience dans la population de plus de 75 ans (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|          | Coûts    | AV     | QALY   | Δ coûts  | Δ AV   | ΔQALY  | RDCR (€/AV) | RDCR (€/QALY) |
|----------|----------|--------|--------|----------|--------|--------|-------------|---------------|
| QIV SD   | 27,81 €  | 7,0772 | 5,1970 | -        | -      | -      | -           | -             |
| EFLUELDA | ██████ € | 7,0780 | ██████ | ██████ € | 0,0007 | ██████ | 17 244 €    | 22 012 €      |

### 6.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût total par patient de la stratégie vaccinale par EFLUELDA sur l'horizon temporel vie entière est de ██████ €, dont ██████ € de coût d'acquisition de traitement (54%). Ce coût est de 21,92€ par patient pour la stratégie vaccinale actuelle, dont 5,13€ de coût d'acquisition associé au vaccin tétravalent dose standard (23%).

Ces coûts totaux par patient prennent en compte un taux de couverture vaccinal de 50%, que ce soit pour la stratégie vaccinale actuelle ou la stratégie vaccinale avec EFLUELDA.

**Tableau 29. Coûts par poste – population totale (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|  | EFLUELDA         | QIV SD           | Différence       |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Coûts totaux   | ██████ €         | 287 889 130,03 € | ██████ €         |
| Coûts du vaccin                                      | ██████ €         | 67 307 926,75 €  | ██████ €         |
| Coûts d'administration du vaccin                     | 89 065 350,88 €  | 89 065 350,88 €  | 0,00 €           |
| Coûts des consultations médicales pour cas de grippe | 3 996 587,64 €   | 4 347 267,19 €   | -350 679,55 €    |
| Coûts des hospitalisations                           | 116 910 319,34 € | 127 168 585,21 € | -10 258 265,87 € |

**Tableau 30 : Coûts moyens par poste – Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|  | EFLUELDA | QIV SD  | Différence |
|--|----------|---------|------------|
| Coûts totaux   | ██████ € | 21,92 € | ██████ €   |
| Coûts du vaccin                                      | ██████ € | 5,13 €  | ██████ €   |
| Coûts d'administration du vaccin                     | 6,78 €   | 6,78 €  | 0,00 €     |
| Coûts des consultations médicales pour cas de grippe | 0,30 €   | 0,33 €  | -0,03 €    |
| Coûts des hospitalisations                           | 8,90 €   | 9,68 €  | -0,78 €    |

Dans la sous-population de plus de 75 ans, les coûts totaux sont plus élevés compte tenu d'une probabilité plus importante d'hospitalisation. En revanche, les coûts de consultation chez un médecin généraliste sont plus faibles étant donné que la probabilité de recours à un MG est plus faible dans cette sous-population.

**Tableau 31. Coûts moyens par poste – Population de 75 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|  | EFLUELDA | QIV SD  | Différence |
|--|----------|---------|------------|
| Coûts totaux   | ██████ € | 27,81 € | ██████ €   |
| Coûts du vaccin                                      | ██████ € | 5,13 €  | ██████ €   |
| Coûts d'administration du vaccin                     | 6,78 €   | 6,78 €  | 0,00 €     |
| Coûts des consultations médicales pour cas de grippe | 0,23 €   | 0,25 €  | -0,02 €    |
| Coûts des hospitalisations                           | 14,39 €  | 15,65 € | -1,26 €    |

### 6.7.3. Résultats de santé

Les personnes vivent respectivement 10,0144 et 10,0149 années dans les cohortes de 65 ans et plus vaccinées par QIV SD et par EFLUELDA. Sur la population totale (13,1 millions d'individus), cela correspond à un gain total de 5 827 années de vie dans la cohorte recevant EFLUELDA, sur l'horizon temporel vie entière.

En prenant en compte la qualité de vie, les personnes vivent en moyenne respectivement 7,5923 années et ██████ années dans les cohortes de 65 ans et plus vaccinées par QIV SD et par EFLUELDA.

Le différentiel entre les deux stratégies vaccinales est de 0,0004 années de vie et ██████ années de vie ajustée sur la qualité de vie.

**Tableau 32 : Résultats de santé exprimés en survie et en QALY par patient, estimés sur l'horizon temporel vie entière – Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|          | AV      | QALY   | Δ AV   | ΔQALY  |
|----------|---------|--------|--------|--------|
| QIV SD   | 10,0144 | 7,5923 | -      | -      |
| EFLUELDA | 10,0149 | ██████ | 0,0004 | ██████ |

Dans la sous-population de plus de 75 ans, les différentiels en année de vie et QALY gagné sont plus élevés que dans la population totale (+0,0007 AV et ██████ QALY), s'expliquant par la morbi-mortalité croissante de la grippe dans cette sous-population.

**Tableau 33. Résultats de santé exprimés en survie et en QALY par patient, estimés sur l'horizon temporel vie entière – Population de 75 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|          | AV     | QALY   | Δ AV   | ΔQALY  |
|----------|--------|--------|--------|--------|
| QIV SD   | 7,0772 | 5,1970 | -      | -      |
| EFLUELDA | 7,0780 | ██████ | 0,0007 | ██████ |

### 6.7.4. Autres résultats sur la saison grippale estimée

Les conséquences de la saison grippale sont mesurées en termes de :

- Cas de grippe : la cohorte EFLUELDA permet d'éviter 57 208 cas de grippe, par rapport à la cohorte avec QIV-SD ;

- Consultations médicales pour cas de grippe : la cohorte EFLUELDA permet d'éviter 13 704 consultations d'un médecin généraliste pour cas de grippe, par rapport à la cohorte avec QIV-SD ;
- Hospitalisations pour cas de grippe : la cohorte EFLUELDA permet d'éviter 1 728 hospitalisations pour cas de grippe, par rapport à la cohorte avec QIV-SD ;
- Décès pour cas de grippe : la cohorte EFLUELDA permet d'éviter 764 décès liés à la grippe, par rapport à la cohorte avec QIV-SD.
- Décès pour autre cause : : la cohorte EFLUELDA présente un excédent de 29 décès pour autre cause, par rapport à la cohorte avec QIV-SD.

**Tableau 34. Conséquences estimées sur la saison grippale modélisée- Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|   | EFLUELDA | QIV SD  | Différence |
|---|----------|---------|------------|
| Cas de grippe [saison de grippe]  | 651 987  | 709 196 | -57 208    |
| Consultations médicales pour cas de grippe [saison de grippe]                     | 156 178  | 169 881 | -13 704    |
| Nombre d'hospitalisations à l'issue de la modélisation                            |          |         |            |
| Excès d'hospitalisations respiratoire attribuables à la grippe [saison de grippe] | 19 690   | 21 417  | -1 728     |
| Nombre de personnes décédées à l'issue de la modélisation                         |          |         |            |
| Mortalité toutes causes confondues [année de saison grippe]                       | 355 557  | 356 291 | -735       |
| Mortalité liée à la grippe [saison de grippe]                                     | 8 707    | 9 471   | -764       |
| Mortalité générale [année de saison grippe]                                       | 346 849  | 346 820 | 29         |

Les résultats en termes de nombre d'événements évités dans la sous-population de 75 ans et plus sont présentés ci-dessous.

**Tableau 35. Conséquences estimées sur la saison grippale modélisée- Population de 75 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|   | EFLUELDA | QIV SD  | Différence |
|---|----------|---------|------------|
| Cas de grippe [saison de grippe]  | 302 864  | 329 438 | -26 575    |
| Consultations médicales pour cas de grippe [saison de grippe]                     | 54 303   | 59 068  | -4 765     |
| Nombre d'hospitalisations à l'issue de la modélisation                            |          |         |            |
| Excès d'hospitalisations respiratoire attribuables à la grippe [saison de grippe] | 14 783   | 16 081  | -1 297     |
| Nombre de personnes décédées à l'issue de la modélisation                         |          |         |            |
| Mortalité toutes causes confondues [année de saison grippe]                       | 269 624  | 270 250 | -626       |
| Mortalité liée à la grippe [saison de grippe]                                     | 7 450    | 8 104   | -654       |
| Mortalité générale [année de saison grippe]                                       | 262 174  | 262 145 | 28         |

## 6.8. Analyse de l'incertitude

### 6.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

#### *Taux d'actualisation*

En analyse de référence, le taux d'actualisation est fixé à 4% pour les AV et les QALY perdus en raison d'un décès prématuré résultant des complications liées à la grippe.

Dans l'analyse de sensibilité, des taux d'actualisation de 0% et 6 % sont testés, estimant un RDCR de 28 544€/QALY (-20%) et 39 251€/ QALY (+10%) respectivement.

### 6.8.2. Incertitude liée aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

#### *Approche de modélisation en lien avec la définition des hospitalisations retenues*

La définition de l'hospitalisation fait l'objet de plusieurs analyses en scénario. La définition des hospitalisations retenues, qu'ils s'agissent des hospitalisations en lien direct avec des cas de grippe (hospitalisation pour grippe) ou des hospitalisations pour cause respiratoire ou cardiaque indépendamment des cas de grippe, nécessite de modifier l'approche de modélisation.

En analyse de référence, les hospitalisations directement liées aux cas de grippe sont prises en compte (Approche 1). L'hospitalisation est conditionnelle au cas de grippe, ce qui implique que le taux d'hospitalisation dépende du taux d'attaque de la grippe, du taux de couverture vaccinale et de l'efficacité de chaque vaccin contre la grippe. Dans le cadre de cette approche, les causes d'hospitalisations retenues sont limitées à l'excès d'hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe. Un scénario plus restrictif est testé, en ne prenant en compte que les hospitalisations pour grippe estimé à partir d'une étude française réalisée par Santé Publique France (Pivette et al 2020) ; l'excès d'hospitalisation pour causes respiratoires attribuables à la grippe n'étant plus intégré.

Cette approche 1 est conservatrice et ne prend pas en compte le bénéfice du vaccin HD sur les hospitalisations pour cause respiratoire et cardio-respiratoire observé dans l'analyse complémentaire de FIM12 et confirmé de manière consistante au cours de plusieurs saisons comme le démontre la méta-analyse de Lee *et al.*

Dans les analyses en scénario, une autre définition des hospitalisations est proposée afin de prendre en compte l'impact direct sur la grippe mais aussi l'impact indirect du vaccin sur les pathologies respiratoires ou cardiaques.

Dans cette deuxième approche de modélisation, les hospitalisations sont considérées indépendamment des cas de grippe (Approche 2). Il s'agit d'hospitalisations liées à des événements graves potentiellement liés à la grippe tels que les événements respiratoires ou cardio-respiratoires. Ces hospitalisations ne dépendent ainsi plus du taux d'attaque de la grippe et c'est l'efficacité du vaccin sur les hospitalisations qui est prise en compte (et plus l'efficacité du vaccin sur les cas de grippe) pour mesurer le nombre d'hospitalisations évitées au cours de la saison grippale modélisée.

Les différents scénarii testés sont présentés dans les tableaux ci-dessous, avec la définition des hospitalisations prises en compte et les estimations d'efficacité vaccinales qui y sont associées.



**Tableau 36. Approche testée et définition des hospitalisations prises en compte dans les différents scénarii (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Scénario             | Hospitalisation                                  |   |  |                       |
|----------------------|--|---|--|-----------------------|
|                      | Approche   | Définition  | Valeur (taux d'hospitalisation pour 100 000) | Source                |
| Analyse de référence | Approche 1 : conditionnellement au cas de grippe | Excès d'hospitalisation respiratoire attribuables à la grippe | 65-74 ans : 86,4<br>75+ ans : 300            | Fardogrip*            |
| Scénario A1          | Approche 1 : conditionnellement au cas de grippe | Grippe  | 65-74 ans : 26,5<br>75+ ans : 134,5          | Pivette et al. 2020** |
| Scénario A2          | Approche 2 : indépendant du cas de grippe        | Grippe  | 65-74 ans : 26,5<br>75+ ans : 134,5          | Pivette et al. 2020** |
| Scénario B           | Approche 2 : indépendant du cas de grippe        | Respiratoire  | 65-74 ans : 358,1<br>75+ ans : 1081,6        | PMSI*                 |
| Scénario C           | Approche 2 : indépendant du cas de grippe        | Cardio-respiratoire   | 65-74 ans : 1 332,4<br>75+ ans : 3 041,0     | PMSI*                 |

\* Incidence moyenne sur 5 saisons grippales (2013/14 de 2017/18)

\*\* Incidence moyenne sur 4 saisons grippales (2012/13 de 2016/17)

L'approche 2 prend en compte l'efficacité des vaccins sur les hospitalisations (impact direct et indirect sur les hospitalisations pour grippe, cause respiratoire ou cardiaque, indépendamment d'un antécédent de grippe). L'estimation de l'efficacité vaccinale des vaccins SD sur la prévention des hospitalisations provient de la publication américaine de Chit et al 2015 (29,3%) et les estimations de l'efficacité relative de EFLUELDA versus les vaccins SD proviennent de la méta-analyse de Lee et al 2018 et dépendent de la définition des hospitalisations retenue (pour grippe, cause respiratoire ou cardio-respiratoire).

**Tableau 37. Valeurs des paramètres d'efficacité en fonction des scénarii testés (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Scénario             | EV du vaccin SD (cas de grippe) |                     | EFLUELDA : EV relative au vaccin SD (cas de grippe) |                           | EV du vaccin SD (hospitalisation) |                          | EFLUELDA : EV relative au vaccin SD (hospitalisation) |                     |
|----------------------|---------------------------------|---------------------|---|---------------------------|-----------------------------------|--------------------------|---|---------------------|
|                      | Valeur                          | Source              | Valeur  | Source                    | Valeur                            | Source                   | Valeur  | Source              |
| Analyse de référence | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | -                                 | -                        | -   | -                   |
| Scénario A1          | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | -                                 | -                        | -   | -                   |
| Scénario A2          | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | 29,3%                             | Chit et al. 2015         | 17,8%   | Lee et al. 2018 *   |
| Scénario B           | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | 29,3%                             | Chit et al. 2015         | 24,3%   | Lee et al. 2018**   |
| Scénario C           | 50%                             | Govaert et al. 1994 | 24,2%   | Diaz Granados et al. 2014 | 7,9% (65-74)<br>10,4% (+75)       | Chit et al. 2015 et PMSI | 18,2%   | Lee et al. 2018 *** |

\* Définition dans Lee et al 'hospitalisations liées à la grippe'.

\*\* Définition dans Lee et al 'hospitalisations pour pneumonie'.

\*\*\* Définition dans Lee et al 'hospitalisation pour événement cardio-respiratoire'.

Les résultats de ces scénarii sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Une définition large des hospitalisations, sur lesquelles le vaccin peut avoir un impact, amène à réduire davantage le nombre d'hospitalisations à l'issue de la modélisation et donc le nombre d'hospitalisations évitées. Ainsi, la réduction des hospitalisations est de 713 et 742 avec les scénarios utilisant le motif d'hospitalisation grippe uniquement et s'élève à 18 484 hospitalisations lorsque la modélisation tient compte de l'impact de EFLUELDA sur les hospitalisations cardio-respiratoires.

Les décès étant conditionnels aux cas de grippe et non aux hospitalisations, les différents scénarii présentent les mêmes résultats en termes d'années de vie gagnées.

En termes de résultat d'efficience, le scénario C utilisant la définition d'hospitalisation la plus large estime un RDCR de 14 189 €/QALY. Il s'agit du scénario avec le différentiel de coût le plus faible et le différentiel de QALY le plus élevé.

Le scénario B utilisant la même définition (causes respiratoires) que l'analyse de référence mais avec une approche et source différente (non-conditionnelle au cas de grippe) présente un RDCR plus bas (28 019 €/QALY). L'analyse de référence apparaît donc comme conservatrice.

**Tableau 38. Résultats des analyses en scénario sur l'approche de modélisation en lien avec la définition des hospitalisations retenues (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|  | Analyse de référence  | Scénario A1     | Scénario A2     | Scénario B       | Scénario C         |
|--|---|-----------------|-----------------|------------------|--------------------|
| Hospitalisation (définition)   | <b>Excès d'hospitalisation respiratoire attribuable à la grippe</b> | Grippe          | Grippe          | Respiratoire     | Cardiorespiratoire |
| Hospitalisation (approche)   | <b>Approche 1</b>   | Approche 1      | Approche 2      | Approche 2       | Approche 2         |
| <b>Résultats cliniquement importants (différentiels QIV-HD versus QIV-SD) - Population totale</b>          |   |                 |                 |                  |                    |
| Cas de grippe  | <b>-57 208</b>  | -57 208         | -57 208         | -57 208          | -57 208            |
| Consultation médicale pour cas de grippe   | <b>-13 704</b>  | -13 704         | -13 704         | -13 704          | -13 704            |
| Nombre d'hospitalisation à l'issue de la modélisation  | <b>-1 728</b>   | -713            | -742            | -7 491           | -18 484            |
| Mortalité toutes causes confondues   | <b>-735</b>   | -735            | -735            | -735             | -735               |
| <b>Résultats en QALY et années de vie gagnées (différentiels QIV-HD versus QIV-SD) - Population totale</b> |   |                 |                 |                  |                    |
| QALY   | 4 819   | 4 800           | 4 801           | 4 922            | 5 120              |
| AV   | 5 827   | 5 827           | 5 827           | 5 827            | 5 827              |
| <b>Coûts par poste importants (différentiels QIV-HD versus QIV-SD) - Population totale</b>                 |   |                 |                 |                  |                    |
| Coûts totaux   | ██████████ €  | ██████████ €    | ██████████ €    | ██████████ €     | ██████████ €       |
| Coûts de consultation  | -350 679,55 €   | -350 679,55 €   | -350 679,55 €   | -350 679,55 €    | -350 679,55 €      |
| Coûts d'hospitalisation  | -10 258 265,87 €  | -4 235 472,41 € | -4 404 006,11 € | -44 478 413,63 € | -109 749 041,42 €  |
| <b>Résultats d'efficience – par personne</b>   |   |                 |                 |                  |                    |
| Δ Coûts  | ██████ €  | ██████ €        | ██████ €        | 1 ████████ €     | ██████ €           |
| Δ AV   | 0,000444  | 0,000444        | 0,000444        | 0,000444         | 0,000444           |
| Δ QALY   | ██████████  | ██████████      | ██████████      | ██████████       | ██████████         |
| RDCR (€/AV)  | <b>29 541 €</b>   | 30 574 €        | 30 545 €        | 23 668 €         | 12 467 €           |
| RDCR (€/QALY)  | <b>35 723 €</b>   | 37 114 €        | 37 075 €        | 28 019 €         | 14 189 €           |

*Efficacité vaccinale de QIV-SD et QIV-HD*

Des scénarii testant des valeurs alternatives pour l'efficacité vaccinale des vaccins dose standard et pour l'efficacité relative de EFLUELDA par rapport aux vaccins dose standard sont réalisés. Ces valeurs alternatives sont issues d'autres sources de données de la littérature.

Le scénario E teste une valeur alternative d'efficacité vaccinale pour QIV SD de 35,0% basée sur une publication de SPF (Bonmarin *et al.* 2015). Cette étude a estimé l'efficacité en vie réelle des vaccins grippaux à dose standard chez les personnes âgées de 65 ans et plus sur la période 2000-2009. Ce scénario permet ainsi d'étudier l'impact de EFLUELDA tout en considérant une valeur d'efficacité en vie réelle issue d'une source française pour le comparateur.

**Tableau 39. Scénarii testant l'impact de l'efficacité vaccinale de QIV-SD et l'efficacité relative de QIV-HD (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Scénario             | QIV SD : Efficacité vaccinale (cas de grippe) |                             | EFLUELDA : Efficacité vaccinale relative (cas de grippe) |                                  |
|----------------------|---|-----------------------------|--|----------------------------------|
|                      | Valeur  | Source                      | Valeur   | Source                           |
| Analyse de référence | 50,0%   | Govaert <i>et al.</i> 2014  | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 |
| Scénario D           | 50,0%   | Govaert <i>et al.</i> 2014  | 19,5%  | Lee <i>et al.</i> 2018           |
| Scénario E           | 35,0%   | Bonmarin <i>et al.</i> 2015 | 24,2%  | Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 |

Le scénario D considère une efficacité relative pour EFLUELDA moindre par rapport à l'analyse de référence. Il en résulte des réductions du nombre de grippe, de consultations, d'hospitalisations et de décès moindre que dans l'analyse de référence. Le RDCR varie de 35 723€/QALY dans l'analyse de référence à 44 864€/QALY (+26%) dans le scénario D testant une moindre efficacité relative du vaccin EFLUELDA.

Le scénario E, en diminuant l'efficacité vaccinale de QIV-SD, produit un plus grand nombre de cas de grippe et par conséquent un plus grand nombre d'hospitalisation et de consultations et des coûts plus importants. L'efficacité relative de EFLUELDA restant inchangée, il y a de plus grands écarts en volume en faveur de EFLUELDA pour tous les résultats du modèle, résultats cliniques, d'années de vie, de QALY et de coût. Dans ce scénario, le RDCR varie 35 723€/QALY dans l'analyse de référence à 26 972€/QALY (-24%).

**Tableau 40. Résultats des scénarii testant l'impact de l'efficacité vaccinale de QIV-SD et l'efficacité relative de QIV-HD (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|  | Analyse de référence | Scénario D    | Scénario E    |
|--|----------------------|---------------|---------------|
| <b>Résultats cliniquement importants importants (différentiels QIV-HD versus QIV-SD) - Population totale</b> |                      |               |               |
| Cas de grippe  | -57 208              | -46 098       | -74 371       |
| Consultations  | -13 704              | -11 042       | -17 815       |
| Excès d'hospitalisations respiratoire attribuables à la grippe   | -1 728               | -1 392        | -2 246        |
| Décès  | -735                 | -592          | -955          |
| <b>Résultats en QALY et années de vie gagnées (différentiels QIV-HD versus QIV-SD) - Population totale</b>   |                      |               |               |
| QALY   | 4 819                | 3 883         | 6 264         |
| AV   | 5 827                | 4 696         | 7 575         |
| <b>Coûts par poste (différentiels QIV-HD versus QIV-SD) - Population totale</b>                              |                      |               |               |
| Coûts totaux   | ██████████ €         | ██████████ €  | ██████████ €  |
| Coûts de consultation  | -350 679,55 €        | -282 572,37 € | -455 883,42 € |

|  |                  |                 |                  |
|--|------------------|-----------------|------------------|
| Coûts d'hospitalisation                      | -10 258 265,87 € | -8 265 958,04 € | -13 335 745,64 € |
| <b>Résultats d'efficience – par personne</b> |                  |                 |                  |
| Δ Coûts                                      | ██████ €         | ██████ €        | ██████ €         |
| Δ AV   | 0,000444         | 0,00036         | 0,00058          |
| Δ QALY                                       | ██████           | ██████          | ██████           |
| RDCR (€/AV)                                  | 29 541 €         | 37 099 €        | 22 303 €         |
| RDCR (€/QALY)                                | 35 723 €         | 44 864 €        | 26 972 €         |

### Prix du produit

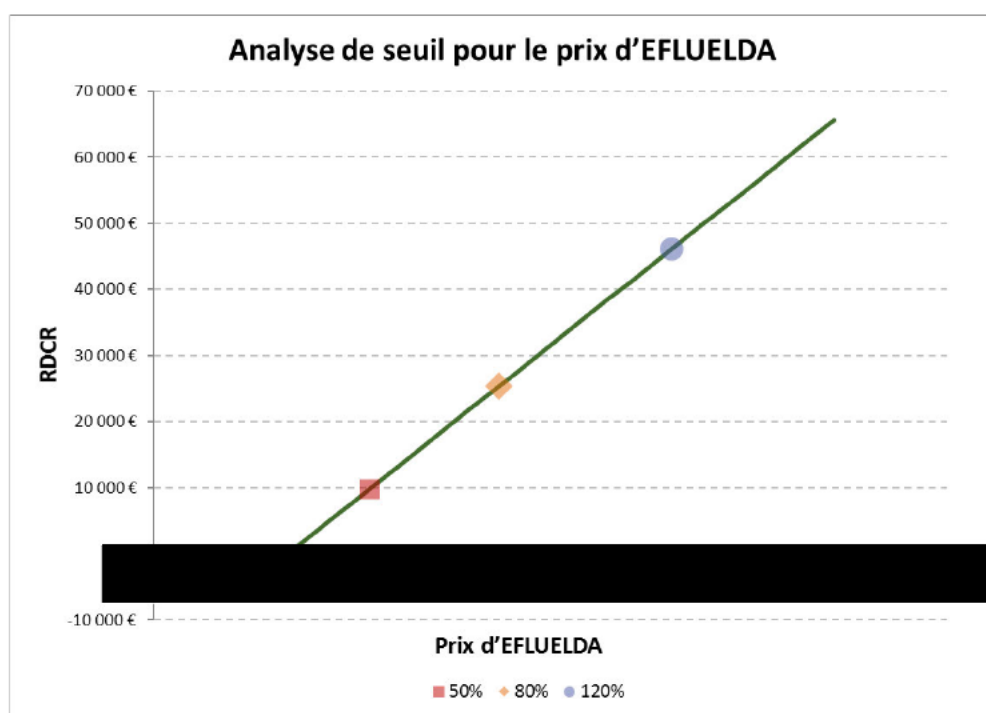
L'analyse de référence prend en compte le prix revendiqué pour le vaccin EFLUELDA.

En analyse de sensibilité des variations allant de -50% à +20% sont testées.

**Tableau 41. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de EFLUELDA**

| Variation du prix |          | RDCR analyse de référence<br>(en €/QALY) | Variation du RDCR<br>vs. référence | RDCR de l'ASP<br>(en €/QALY) |
|-------------------|----------|--|------------------------------------|------------------------------|
| -50%              | ██████ € | 9 777 €                                  | -73%                               | 9 777 €                      |
| -20%              | ██████ € | 25 345 €                                 | -29%                               | 25 339 €                     |
|                   | ██████ € | 35 723 €                                 | -                                  | -                            |
| +20%              | ██████ € | 46 102 €                                 | +29%                               | 46 108 €                     |

**Figure 3. Relation entre le prix de EFLUELDA et le RDCR**



### 6.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

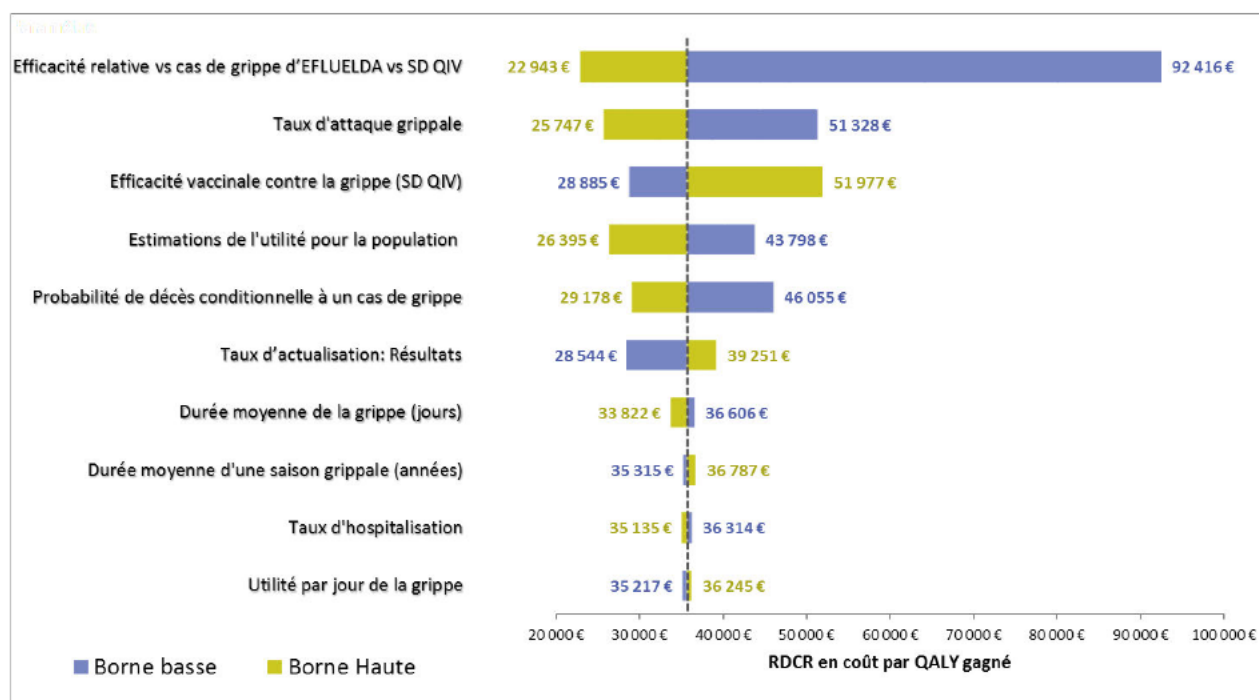
#### ► Analyse de sensibilité déterministe

Tableau 42. Analyses de sensibilité déterministes (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| Paramètre  | Analyse de référence | Borne basse | Borne haute | Source  | RDCR (en €/QALY)  |                   |        |  |  |
|--|----------------------|-------------|-------------|---|-------------------|-------------------|--------|--|--|
|  |                      |             |             |   | Borne basse       | Borne haute       |        |  |  |
| <b>Taux d'actualisation</b>  |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
|  | 4%                   | 0%          | 6%          |   | 28 544<br>(-20%)  | 39 251<br>(+10%)  |        |  |  |
| <b>Taux d'attaque grippal</b>                                      |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 7,2%                 | 5,0%        | 10,0%       | Estimations de l'OMS chez l'adulte en fonction des saisons épidémiques  | 51 328<br>(+44%)  | 25 747<br>(-28%)  |        |  |  |
| 75+ ans  | 7,2%                 | 5,0%        | 10,0%       |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Efficacité du vaccin QIV SD contre les cas de grippe</b>        |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Efficacité du vaccin contre la souche A</b>                     |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       | Intervalle de confiance 95% de Govaert <i>et al.</i> 1994   | 28 885<br>(-19%)  | 51 977<br>(+46%)  |        |  |  |
| 75+ ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Efficacité du vaccin contre la souche B</b>                     |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |   |                   |                   |        |  |  |
| 75+ ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Efficacité relative des vaccins EFLUELDA vs QIV SD</b>          |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| Tous âges  | 24,2%                | 9,7%        | 36,5%       | Intervalle de confiance 95% de FIM12 (Diaz Granados <i>et al.</i> 2014)   | 92 416<br>(+159%) | 22 943<br>(-36%)  |        |  |  |
| <b>Consultation médicale pour cas de grippe</b>                    |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 29,2%                | 21,9%       | 36,5%       | Hypothèse: ± 25%  | 35 742<br>(+0,1%) | 35 705<br>(-0,1%) |        |  |  |
| 75+ ans  | 17,9%                | 13,4%       | 22,4%       |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Hospitalisations (/100 000)</b>                                 |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 86,4                 | 64,8        | 108,0       | Hypothèse: ± 25%  | 36 314<br>(+1,7%) | 35 135<br>(-1,6%) |        |  |  |
| 75+ ans  | 300,0                | 225,0       | 375,0       |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Coût des hospitalisations</b>                                   |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 5 937,63 €           | 4 750,10 €  | 7 125,16 €  | Hypothèse: ± 20%  | 36 149<br>(+1,2%) | 35 298<br>(-1,2%) |        |  |  |
| 75+ ans  | 5 937,63 €           | 4 750,10 €  | 7 125,16 €  |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Mortalité</b>   |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Mortalité conditionnelle à un cas de grippe</b>                 |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 0,4%                 | 0,3%        | 0,5%        | Hypothèse: ± 25%  | 46 055<br>(+29%)  | 29 178<br>(-18%)  |        |  |  |
| 75+ ans  | 2,5%                 | 1,8%        | 3,1%        |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Utilité</b>   |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Estimations de l'utilité de la population générale - Hommes</b> |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 0,87                 | 0,80        | 1,00        | Normes de la population française pour l'EQ-5D - Ensemble des valeurs TTO de Szende <i>et al.</i> 2014 (percentiles 25% et 75%) | 43 798<br>(+23%)  | 26 395<br>(-26%)  |        |  |  |
| 75+ ans  | 0,77                 | 0,63        | 1,00        |   |                   |                   |        |  |  |
| <b>Estimations de l'utilité de la population générale - Femmes</b> |                      |             |             |   |                   |                   |        |  |  |
| 65 - 74 ans  | 0,77                 | 0,64        | 1,00        |   |                   |                   |        |  |  |
| 75+ ans  | 0,72                 | 0,58        | 1,00        |   |                   |                   |        |  |  |
| Utilité par jour de grippe   |                      |             |             |   | Hypothèse: ± 25%  | 35 217            | 36 245 |  |  |

| Paramètre                                     | Analyse de référence | Borne basse | Borne haute | Source  | RDCR (en €/QALY) |                |
|---|----------------------|-------------|-------------|---|------------------|----------------|
|   |                      |             |             |   | Borne basse      | Borne haute    |
| Tous âges                                     | 0,295                | 0,221       | 0,368       |   | (-1,4%)          | (+1,5%)        |
| Perte d'utilité par épisode d'hospitalisation |                      |             |             | Incertitude prise dans Baguelin <i>et al.</i> 2015 – Intervalle de confiance à 95% calculé à partir des paramètres de la loi Normale (moyenne= 0,018, écart type= 0,0018) | 35 769 (+0,1%)   | 35 678 (-0,1%) |
| Tous âges                                     | 0,018                | 0,014       | 0,022       |   |                  |                |
| Durée moyenne de la grippe (jours)            |                      |             |             | Hypothèse   | 36 606 (+2,5%)   | 33 822 (-5,3%) |
| Tous âges                                     | 6,0                  | 4,0         | 12,0        |   |                  |                |
| Durée moyenne de la saison grippale (années)  |                      |             |             | Hypothèse   | 35 315 (-1%)     | 36 787 (+3%)   |
| Tous âges                                     | 0,50                 | 0,30        | 1,00        |   |                  |                |

Figure 4. Graphique de Tornado – Les dix paramètres les plus impactants (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)



#### ► Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- Le taux d'attaque grippale
- L'efficacité des vaccins
- La mortalité liée à la grippe
- La prise en charge médicale (consultations, hospitalisations)
- Les données d'utilité (population générale, durée, hospitalisation)

Tableau 43 : Analyse de sensibilité probabiliste – lois de probabilités (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| Paramètre   | Analyse de référence | Min   | Max   | Ecart-type | Paramètres |          | Loi de probabilité | Justification  |
|---|----------------------|-------|-------|------------|------------|----------|--------------------|--|
|   |                      |       |       |            | Alpha      | Beta     |                    |  |
| <b>Taux d'attaque grippal</b>                               |                      |       |       |            |            |          |                    |  |
| 65 - 74 ans   | 7,2%                 | 5,0%  | 10,0% | 1,3%       | -          | -        | Uniforme           | Distribution uniforme entre les valeurs hautes et basses utilisées dans l'ASD  |
| 75+ ans   | 7,2%                 | 5,0%  | 10,0% | 1,3%       | -          | -        | Uniforme           |  |
| <b>Efficacité du vaccin QIV SD contre les cas de grippe</b> |                      |       |       |            |            |          |                    |  |
| Efficacité du vaccin contre la souche A                     |                      |       |       |            |            |          |                    | Distribution des paramètres estimée à partir de l'IC 95% de Govaert <i>et al.</i> 1994 (93)<br>LogNormal (Moyenne= 50,0%; ET=6,6%)         |
| 65 - 74 ans   | 50,0%                | 39,0% | 65,0% | 6,6%       | -0,69      | 0,13     | Log-normale        |  |
| 75+ ans   | 50,0%                | 39,0% | 65,0% | 6,6%       | -0,69      | 0,13     | Log-normale        |  |
| Efficacité du vaccin contre la souche B                     |                      |       |       |            |            |          |                    |  |
| 65 - 74 ans   | 50,0%                | 39,0% | 65,0% | 6,6%       | -0,69      | 0,13     | Log-normale        |  |
| 75+ ans   | 50,0%                | 39,0% | 65,0% | 6,6%       | -0,69      | 0,13     | Log-normale        |  |
| <b>Efficacité relative des vaccins EFLUELDA vs QIV SD</b>   |                      |       |       |            |            |          |                    |  |
| Tous âges   | 24,2%                | 9,7%  | 36,5% | 6,8%       | -1,42      | 0,34     | Log-normale        | Distribution des paramètres estimée à partir de l'IC95% de Diaz Granados <i>et al.</i> 2014 (2, 5)<br>LogNormal (Moyenne= 24,2%; ET= 6,8%) |
| <b>Consultation médicale pour cas de grippe</b>             |                      |       |       |            |            |          |                    |  |
| 65 - 74 ans   | 29,2%                | 21,9% | 36,5% | 3,7%       | 61,46      | 0,00     | Gamma              | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD ( $\pm 25\%$ )  |
| 75+ ans   | 17,9%                | 13,4% | 22,4% | 2,3%       | 61,46      | 0,00     | Gamma              |  |
| <b>Hospitalisations (p100 000)</b>                          |                      |       |       |            |            |          |                    |  |
| 65 - 74 ans   | 86,4                 | 64,8  | 108,0 | 0,0001     | 61,4       | 71 047,2 | Beta               | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD ( $\pm 25\%$ )  |
| 75+ ans   | 300,0                | 225,0 | 375,0 | 0,0004     | 61,3       | 20 366,8 | Beta               |  |



| Paramètre   | Analyse de référence | Min        | Max        | Ecart-type | Paramètres |           | Loi de probabilité | Justification  |  |
|---|----------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|--------------------|--|--|
|   |                      |            |            |            | Alpha      | Beta      |                    |  |  |
| <b>Coût des hospitalisations</b>                            |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| 65 - 74 ans   | 5 937,63 €           | 4 750,10 € | 7 125,16 € | 605,89 €   | 96,04      | 61,83     | Gamma              | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD ( $\pm 20\%$ )                        |  |
| 75+ ans   | 5 937,63 €           | 4 750,10 € | 7 125,16 € | 605,89 €   | 96,04      | 61,83     | Gamma              |  |  |
| <b>Mortalité</b>  |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| Probabilité de décès en cas d'infection grippale            |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| 65 - 74 ans   | 0,4%                 | 0,3%       | 0,5%       | 0,0%       | 61,24      | 16 949,45 | Beta               | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD ( $\pm 25\%$ )                        |  |
| 75+ ans   | 2,5%                 | 1,8%       | 3,1%       | 0,3%       | 59,93      | 2 376,12  | Beta               |  |  |
| <b>Utilité</b>  |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| Estimations de l'utilité de la population générale - Hommes |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| 65 - 74 ans   | 0,87                 | 0,80       | 1,00       | 0,051      | 37,34      | 5,68      | Beta               | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD (25-75% percentile)                   |  |
| 75+ ans   | 0,77                 | 0,63       | 1,00       | 0,094      | 14,62      | 4,44      | Beta               |  |  |
| Estimations de l'utilité de la population générale - Femmes |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| 65 - 74 ans   | 0,77                 | 0,64       | 1,00       | 0,092      | 15,37      | 4,56      | Beta               |  |  |
| 75+ ans   | 0,72                 | 0,58       | 1,00       | 0,107      | 11,96      | 4,72      | Beta               |  |  |
| Utilité par jour de grippe                                  |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| Tous âges   | 0,295                | 0,221      | 0,368      | 0,038      | 43,05      | 103,03    | Beta               | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD ( $\pm 25\%$ )                        |  |
| Perte d'utilité par épisode d'hospitalisation               |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |
| Tous âges   | 0,018                | 0,014      | 0,022      | 0,002      | 0,02       | 0,00      | Normale            | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD<br>LogNormal (Moyenne=0,018 ET=0,002) |  |
| Durée moyenne de la grippe (jours)                          |                      |            |            |            |            |           |                    |  |  |

| Paramètre                                    | Analyse de référence | Min  | Max  | Ecart-type | Paramètres |      | Loi de probabilité | Justification  |
|--|----------------------|------|------|------------|------------|------|--------------------|--|
|  |                      |      |      |            | Alpha      | Beta |                    |  |
| Tous âges                                    | 6,0                  | 4,0  | 12,0 | 2,0        | 8,64       | 0,69 | Gamma              | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD |
| Durée moyenne de la saison grippale (années) |                      |      |      |            |            |      |                    |  |
| Tous âges                                    | 0,50                 | 0,30 | 1,00 | 0,18       | 7,84       | 0,06 | Gamma              | Distribution des paramètres estimée à partir des intervalles considérés dans l'ASD |

*Abréviations : ASD: analyse de sensibilité déterministe ; ET : Ecart-Type ; IC : intervalle de confiance ; QIV SD : Standard Dose Quadrivalent Influenza Vaccine*

Le RDCR de l'analyse de sensibilité probabiliste est de 32 220 €/QALY soit un écart de moins de 3 500 €/QALY avec le RDCR de l'analyse de référence.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que EFLUELDA est efficace à 80% avec un seuil de 50 133 € / QALY par rapport à une stratégie vaccinale avec QIV-SD.

Figure 5. Diagramme de nuage de points

Masquer les prix dans le graphique

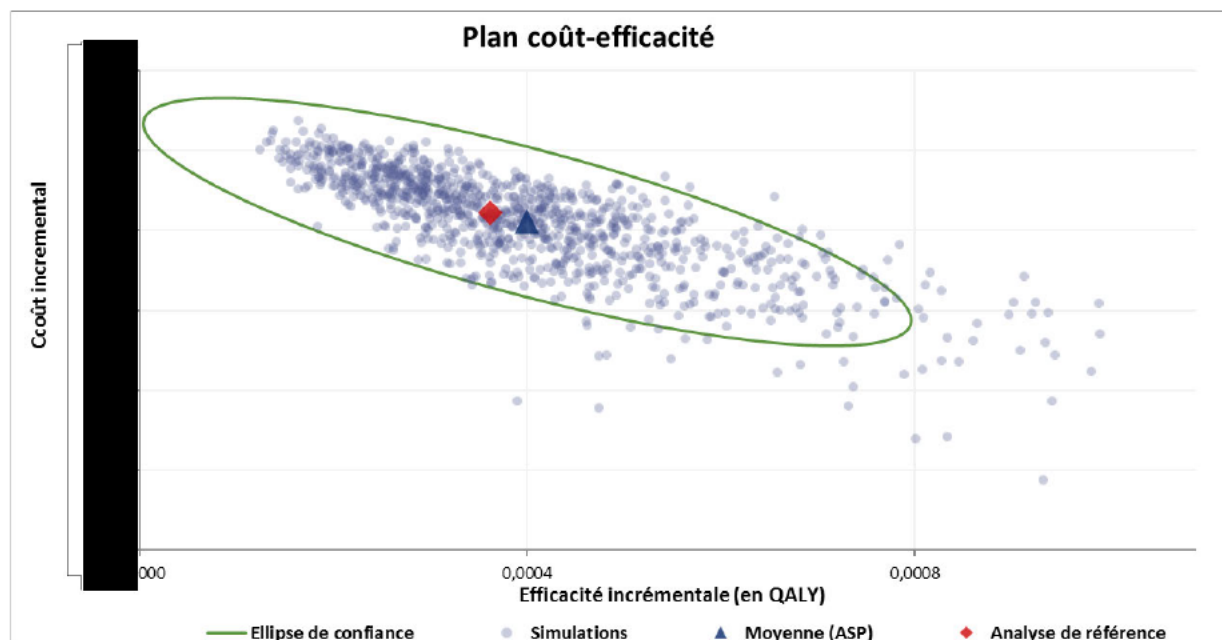
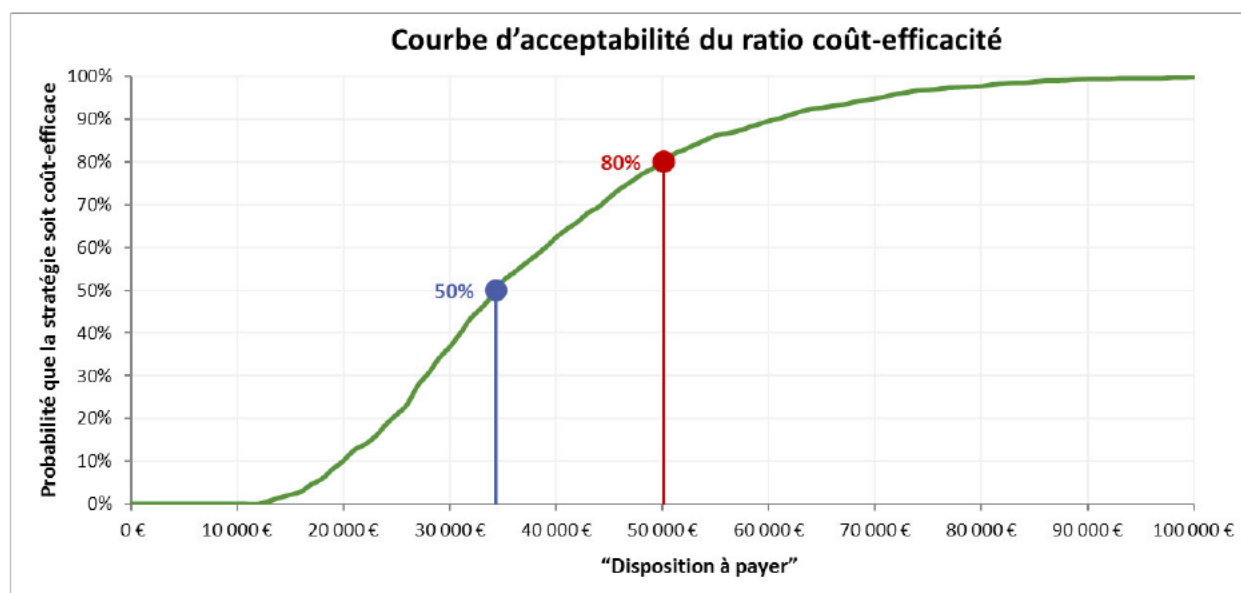


Figure 6. Courbe d'acceptabilité



Pour une baisse du prix de 50% de EFLUELDA, la stratégie vaccinale avec EFLUELDA est efficace à 80% avec un seuil d'environ 15 000€ / QALY par rapport à une stratégie vaccinale avec QIV-SD.

Pour une baisse du prix de 20% de EFLUELDA, la stratégie vaccinale avec EFLUELDA est efficace à 80% avec un seuil d'environ 35 000€ / QALY par rapport à une stratégie vaccinale avec QIV-SD.

Pour une augmentation du prix de 20% de EFLUELDA, la stratégie vaccinale avec EFLUELDA est efficiente à 80% avec un seuil d'environ 65 000€ / QALY par rapport à une stratégie vaccinale avec QIV-SD.

## 6.9. Discussion et conclusion

### 6.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'introduction de EFLUELDA est associée à un gain de santé important avec 4 818 QALY gagnés pour la population de 65 ans et plus (N=13 133 254), et 57 208 cas de grippe confirmés, 1 728 hospitalisations et 764 décès évités pour une saison grippale. L'analyse d'efficience rapporte un RDCR de 35 723 €/QALY au prix revendiqué de ██████ € PPTTC.

Selon l'industriel, le modèle médico-économique s'appuie sur des données cliniques de haut niveau de preuve (l'essai pivot FIM12 en analyse de référence et la méta-analyse Lee et al. dans les analyses en scénario) et des données épidémiologiques françaises issues des réseaux de surveillance et du SNDS. Le paramètre ayant l'impact le plus important est l'efficacité relative de EFLUELDA versus le vaccin QIV-SD ; il conditionne la fréquence de survenue des cas de grippe. Dans le cas le plus défavorable de ce paramètre, le RDCR est inférieur à 100 000€/QALY.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que la stratégie de vaccination avec EFLUELDA a une probabilité élevée (80%) d'être efficiente au prix sollicité de ██████ € PPTTC pour une propension à payer de 50 000€/QALY.

L'industriel soutient la modélisation prenant en compte les hospitalisations de façon indépendante aux cas de grippe afin de permettre une représentation plus complète de l'étendue du bénéfice clinique de EFLUELDA et de refléter les résultats observés dans l'étude pivot FIM12 et dans la méta-analyse Lee et al. sur l'efficacité relative de EFLUELDA sur les hospitalisations. La prise en compte de l'impact de EFLUELDA sur les hospitalisations respiratoires ou cardio-respiratoires potentiellement attribuables à la grippe améliore substantiellement le RDCR (respectivement 28 019€/QALY et 14 189€/QALY). La prise en compte des définitions d'hospitalisation plus larges permet ainsi d'apprécier que l'impact de la vaccination grippale sur le système de santé sera certainement plus important qu'attendu.

L'industriel note que la modélisation mise en œuvre ne prend pas en compte la dynamique de la maladie et l'immunité collective de la population. L'impact de la vaccination sur le recours aux urgences et l'entrée accélérée en dépendance n'a pas non plus été pris en compte ; ce choix est considéré comme conservateur.

### 6.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

#### ► Résultats de l'étude médico-économique

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, le RDCR de EFLUELDA est estimé par l'industriel à 35 723€/QALY versus le vaccin quadrivalent dose standard dans la population de 65 ans et plus (prix de ██████ € TTC, horizon vie entière).

Ce résultat correspond à un différentiel d'année de vie ajustée sur la qualité de vie en faveur de la stratégie EFLUELDA très faible, estimé à ██████ QALY. Cet impact marginal en termes de QALY gagné s'explique par le nombre relativement faible de décès évités (764 décès évités sur une population cible de 13 133 254 individus), considérant le risque de décès lié à la grippe (0,36% pour les 65-74 ans et 2,46% pour les 75 ans et plus) et le nombre de cas de grippe évité (57 208 cas, soit -8%).

Pour obtenir ces impacts de santé, il faut consentir à un surcoût moyen par personne éligible de ██████ avec un coût moyen d'acquisition du vaccin EFLUELDA ██████ fois supérieur au coût moyen d'acquisition d'un vaccin QIV-SD (██████ € vs 5,13€). Par comparaison, les économies attendues en raison d'une réduction des hospitalisations ou des consultations sont faibles (-0,81€). Ces

économies correspondent à 13 704 consultations médicales évitées et 1 728 hospitalisations attribuables à la grippe évitées.

Le principal impact attendu du vaccin EFLUELDA est de diminuer le nombre de cas de grippe et par conséquent le nombre d'hospitalisations chez des populations de plus de 65 ans. La stratégie avec EFLUELDA permet de diminuer de 8% le nombre de cas de grippe lors d'une saison grippale. Cependant, l'impact sur les coûts totaux de cette diminution du nombre de cas de grippe est assez limité du fait d'une proportion faible (3%) des patients infectés par la grippe qui sont finalement hospitalisés. Cette diminution engendre des économies qui sont totalement absorbées par le surcoût d'acquisition du vaccin.

A partir des données fournies par l'industriel, le SEESP estime que le coût supplémentaire à consentir pour acquérir le vaccin EFLUELDA est respectivement de [REDACTED] pour éviter un cas de grippe et de [REDACTED] pour éviter une hospitalisation attribuable à la grippe. Pour rappel, l'industriel estime le coût moyen d'une hospitalisation attribuable à la grippe à 5 938€.

#### Analyse en sous-population, en fonction de l'âge

Dans la population de 75 ans et plus, les simulations fournies par l'industriel sont plus favorables à EFLUELDA. Ainsi, le RDCR est estimé à 22 012€/QALY (-38% par rapport à la population totale).

Bien que supérieur, le gain moyen de QALY reste faible ([REDACTED] QALY). Il correspond à 654 décès évités sur une population cible de 6 100 712 individus. 26 574 cas de grippe et 1 927 hospitalisations sont évités.

Dans la population de 75 ans et plus, le coût supplémentaire à consentir avec le vaccin EFLUELDA pour éviter un cas de grippe est estimé à [REDACTED] et à [REDACTED] pour éviter une hospitalisation attribuable à la grippe (calculs SEESP).

Les résultats dans la population de 65-74 ans n'ont pas été fournis par l'industriel. L'analyse réalisée par le SEESP dans cette population suggère un bénéfice économique nettement moins favorable, avec un RDCR de 72 156€/QALY, 30 634 cas de grippe évités et 431 hospitalisations évitées. Dans cette population, le coût supplémentaire à consentir avec le vaccin EFLUELDA pour éviter un cas de grippe est estimé à [REDACTED] et à [REDACTED] pour éviter une hospitalisation attribuable à la grippe (calculs SEESP).

Les meilleurs résultats économiques simulés dans la population des 75 ans et plus s'expliquent par une probabilité plus forte d'être hospitalisé pour grippe pour ces âges. Le taux d'hospitalisation pour grippe pour la population de 75 ans et plus est plus de trois fois supérieur à celui de la population des 65-74 ans (300 pour 100 000 personnes versus 86,4). Ainsi, la diminution proportionnelle du nombre de cas de grippe dans les deux groupes d'âge avec EFLUELDA conduit à diminuer de façon plus importante le nombre d'hospitalisations chez les 75 ans et plus par rapport aux 65-74 ans.

#### ► **Prise en compte de l'incertitude et analyses de sensibilité**

L'analyse de l'incertitude paramétrique montre que pour atteindre un degré de confiance de 80% que le vaccin EFLUELDA soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer 50 133 €/QALY (soit + 40%). Cela traduit une forte incertitude sur les paramètres introduits dans le modèle. En particulier, l'efficacité relative de TIV-HD versus TIV-SD estimée dans l'essai FIM12 est caractérisée par une forte incertitude [IC95% 9,7% - 36,5%].

Les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- L'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD ;
- La définition des hospitalisations prises en compte ;
- Le prix du vaccin EFLUELDA ;
- Le taux d'attaque de la grippe.

#### *Efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD*

Il est important de rappeler que l'industriel ne dispose pas de données d'efficacité comparatives directes ou indirectes du vaccin EFLUELDA versus le QIV-SD. En l'absence de données, l'industriel assimile l'efficacité relative de QIV-HD versus QIV-SD à celle estimée dans l'essai FIM12 de TIV-HD versus TIV-SD, ce qui constitue une limite importante dans les données d'entrées du modèle.

Si on considère les bornes de l'intervalle de confiance associé à cette estimation (24,2% [IC95% 9,7% - 36,5%]), le RDCR varie de 35 723€/ QALY à 92 416€/QALY (+159%). En l'absence d'étude démontrant la supériorité clinique du QIV-HD versus le QIV-SD, retenir une réduction du risque de 9,7% constitue une hypothèse conservatrice. Sous cette hypothèse, le vaccin EFLUELDA réduit le nombre de cas de grippe de 3% versus QIV-SD et le coût supplémentaire à consentir pour éviter un cas de grippe est estimé [redacted] et à [redacted] pour éviter une hospitalisation attribuable à la grippe (calculs SEESP).

Pour autant, une méta-analyse (Lee et al.) a estimé l'efficacité relative du TIV-HD versus le TIV-SD à 19,5%, ce qui est proche de l'estimation issue de DiazGranados (étude clinique FIM12). Sous cette hypothèse, le RDCR est estimé à 44 864€/QALY : une réduction de l'effet traitement relatif de EFLUELDA de 22% à 19,5% se traduit par une augmentation de +26% du RDCR. Ces éléments illustrent la très forte variabilité du RDCR en fonction de l'estimation de l'efficacité relative.

Enfin, concernant l'efficacité relative du TIV-HD versus le TIV-SD de 24,2%, il faut également noter que cette efficacité relative varie en fonction de la souche circulante. Dans l'essai FIM12, le vaccin a démontré une efficacité relative de 23,3 % [IC 95 % : 6, ; 37,5] contre la souche de grippe A/H3N2, et des résultats non concluants contre les souches A/H1N1 (11,1 % [-159,6 ; 70,2]) et B (25,5 % [-15,7 ; 52,4]). Ces derniers résultats sont à prendre avec précaution car ils sont probablement dû à une faible circulation de ces souches pendant les deux saisons grippales étudiées. En utilisant l'efficacité relative moyenne de 24,2 %, le modèle peut donc surestimer l'impact du vaccin pour les saisons grippales dominées par des souches autres que A/H3N2 et par conséquent sous-estimer le coût/QALY et surestimer le nombre de cas de grippe et d'hospitalisations évités.

L'industriel n'a pas réalisé d'analyses en scénario par souche circulante. Cependant, la souche A/H3N2 étant celle qui impacte le plus les personnes de 65 ans et plus, considérer une efficacité relative de TIV-HD versus TIV-SD de 24,2% paraît raisonnable, sachant qu'il s'agissait de la souche majoritairement circulante durant les deux saisons observées dans l'essai FIM12.

#### *Définition des hospitalisations retenues et prise en compte de l'impact global de la vaccination*

Le second élément qui influence l'estimation du RDCR est le périmètre retenu pour comptabiliser les hospitalisations évitées. Selon que l'on inclut largement les hospitalisations pour cause respiratoire potentiellement attribuables à la grippe ou uniquement les hospitalisations associées à la grippe, le RDCR varie de 28 019€/QALY (-22%) à 37 114€/QALY (+4%). L'estimation retenue par l'industriel semble correspondre à une définition intermédiaire incluant certaines hospitalisations pour cause respiratoire. Retenir l'ensemble des hospitalisations pour cause respiratoire se traduit par un taux d'hospitalisation de 10,5% des patients infectés contre 3% dans l'analyse de référence retenue par l'industriel, sans impact sur le nombre de cas de grippe.

Cependant, les résultats des analyses considérant un périmètre large des hospitalisations potentiellement attribuables à la grippe ne peuvent pas être retenus pour les raisons suivantes :

- L'approche de modélisation n'est pas homogène entre les événements simulés : il est surprenant d'utiliser cette méthode de modélisation pour les hospitalisations et pas pour les décès.
- La méthode utilisée par l'industriel pour estimer un nombre d'hospitalisations potentiellement attribuables à la grippe ne garantit pas que ces hospitalisations soient reliées systématiquement à des séjours pour grippe confirmée, ce qui peut amener à une surestimation. Par ailleurs, les nombres d'hospitalisations indiqués par l'industriel sont erronés et ne sont pas retrouvés dans les annexes.
- L'efficacité absolue et relative des vaccins contre les hospitalisations proviennent de sources de données qui n'utilisent pas les mêmes périmètres et qui ne garantissent pas que les hospitalisations retenues soient liées à des cas de grippe confirmés.

Il est à noter qu'en vie réelle les hospitalisations liées à la grippe peuvent être partiellement codifiées car elles résultent souvent de décompensations de maladies sous-jacentes et/ou de surinfections qui se produisent pour certaines à distance de l'épisode grippal et il n'y a pas de test systématique de détection de la grippe dans ces cas de complications. Dans l'analyse exploratoire de l'étude FIM12 dans lequel les cas de grippe ont été confirmés virologiquement, l'efficacité relative contre les hospitalisations pour cause respiratoire ou cardio-respiratoire auraient pu être estimée conditionnellement aux cas de grippe (avec prise en compte des cas de grippe virologiquement confirmé).

### Prix du vaccin EFLUELDA

Le prix revendiqué de EFLUELDA est de ██████ € PPTTC, soit ██████ fois plus élevé que le prix d'un vaccin quadrivalent dose standard (10,25€).

Une réduction de 50% du prix du vaccin de EFLUELDA (██████ € PPTTC) diminue le RDCR de 73% (9 777€/QALY). Avec ce prix, le surcoût moyen par patient de la stratégie avec EFLUELDA est alors de ██████ €.

Une réduction de 20% du prix du vaccin de EFLUELDA (██████ € PPTTC) diminue le RDCR de 29% (25 345€/QALY). Avec ce prix, le surcoût moyen par patient de la stratégie avec EFLUELDA est alors de ██████ €.

A noter que l'efficacité relative qui est prise en compte est celle de TIV-HD versus TIV-SD, et non celle de QIV-HD versus QIV-SD. Si l'on prend en compte le coût du vaccin TIV-SD (4,99€) et non celui de QIV-SD et que l'on fait l'hypothèse d'une efficacité absolue identique pour QIV-SD et TIV-SD, alors le RDCR est de 42 891€/QALY (+20%) avec un surcoût moyen par patient de ██████ €.

### ► Conclusion

L'analyse en coût-utilité présente un intérêt limité compte tenu de l'horizon temporel choisi vie entière associé à une hypothèse de coût nul au-delà de 6 mois. La qualité de vie et les coûts associés aux complications de la grippe à moyen et long terme et de la perte d'autonomie des personnes âgées suite à une hospitalisation ne sont pas pris en compte, ce qui est a priori défavorable à EFLUELDA.

Les résultats d'efficience montrent un décalage entre le différentiel de résultat de santé très faible, du fait d'un faible différentiel de décès évité pour grippe par rapport à la population cible considérée et un taux d'hospitalisation des personnes infectées faible, par rapport à un surcoût moyen par personne augmenté de ██████ %. Ce différentiel de résultat de santé est encore plus faible lorsque l'on considère une hypothèse conservatrice d'efficacité relative ou que l'on comptabilise uniquement les hospitalisations liées à la grippe.

Ce décalage se traduit également dans le coût supplémentaire très élevé à consentir pour acquérir le vaccin EFLUELDA pour éviter un cas de grippe ou une hospitalisation par rapport aux coûts moyen de prise en charge de ces événements.

Ces résultats sont fondés sur des résultats d'efficacité de TIV-HD versus TIV-SD. La transposabilité de ces résultats d'efficacité aux formes quadrivalentes repose sur une hypothèse non démontrée d'équivalence de l'effet relatif des formes haute dose versus dose standard entre les vaccins quadrivalents et trivalents.

Enfin, le RDCR estimé par l'industriel dans l'analyse de référence est à interpréter à l'aune des RDCR estimés dans la grippe. A titre de comparaison, une revue systématique de la littérature (Shields et al 2017), réalisée sur les études coût-efficacité de la vaccination contre la grippe des populations âgées (de plus de 60 ans ou 65 ans) dans les pays européens, indique des RDCR d'environ 12 000€/QALY maximum. Une revue systématique de la littérature réalisée spécifiquement dans la population américaine chez les personnes de 65 ans et plus (Dabestani et al 2019) rapporte des RDCR inférieurs à 15 300€/QALY. Enfin, une autre revue systématique de la littérature internationale (D'Angiolella et al 2018) indique des RDCR inférieurs à 20 000€/QALY dans 5 études sur 6 chez les personnes âgées de 80 ans et plus.

## 7. Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

### 7.1. Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire (AIB) est d'estimer les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'assurance maladie obligatoire (AMO) liées à l'introduction du vaccin EFLUELDA dans la politique vaccinale au prix revendiqué sur un horizon temporel de 3 ans.

Cette analyse s'inscrit dans le cadre de la demande de primo-inscription de EFLUELDA et fait suite à la demande de recommandation préférentielle du vaccin grippal inactivé quadrivalent haute dose par rapport aux vaccins à dose standard dans la population âgée de 65 ans et plus.

#### Analyse HAS

L'objectif est conforme avec l'indication faisant l'objet de l'évaluation.

### 7.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

#### ► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

L'horizon temporel a été fixé à trois ans, avec la prise en compte de trois saisons grippales.

Cette durée est justifiée par l'industriel du fait de la substituabilité attendue importante de EFLUELDA vis à vis des vaccins actuellement disponibles sur le marché et de la recommandation préférentielle sollicitée. A 3 ans, une stabilisation de la diffusion de EFLUELDA sur le marché est attendue.

#### Analyse HAS

La perspective et l'horizon temporel retenus dans l'AIB sont conformes.

#### ► Population d'analyse et population cible

##### *Population d'analyse*

La population de l'analyse de référence est la population de l'AMM et de la demande de remboursement, à savoir la population âgée de 65 ans et plus.

Deux cohortes sont prises en compte : la population de 65-74 ans et la population de 75 ans et plus.

##### *Population cible*



La population cible est estimée à 13 133 254 individus par an, d'après les estimations de la population de France métropolitaine de 2019 de l'INSEE.

La population cible est supposée constante sur les 3 années de simulation du modèle d'impact budgétaire.

**Tableau 44. Estimation de la population cible (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|                                | Population        | Référence                                  |
|--------------------------------|-------------------|--|
| 65 – 74 ans                    | 7 032 542         | INSEE (France Métropolitaine)<br>2019 [10] |
| 75+ ans                        | 6 100 712         |  |
| <b>Population cible totale</b> | <b>13 133 254</b> |  |

En analyse de scénario, la population cible est constituée uniquement des patients de plus de 75 ans, soit 6 100 712 individus.

#### *Population rejointe*

La part de la population cible recevant le vaccin à chaque campagne de vaccination dépend du taux de couverture vaccinal annuel. Les taux de couverture des vaccins antigrippaux sont estimés à partir des taux observés sur les années précédentes et rapportés par Santé Publique France (estimations faites à partir des données de l'assurance maladie sur l'ensemble des bénéficiaires – le DCIR).

Le taux moyen de couverture sur les trois dernières saisons grippales est de 50,23% chez les personnes de 65 ans et plus.

**Tableau 45. Taux de couverture des vaccins antigrippaux dans la population 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Saison grippale    | 2016-17        | 2017-18 | 2018-19 | Référence   |
|--------------------|----------------|---------|---------|---|
| Taux de couverture | 50,0 %         | 49,7 %  | 51,0 %  | SNDS – DCIR- tous régimes, patients ≥ 65 ans – Traitement Santé publique France |
| <b>Moyenne</b>     | <b>50,23 %</b> |         |         |   |

Le taux de couverture pris en compte pour la 1<sup>ère</sup> année est fixé à 50%. Pour les années suivantes, l'hypothèse est faite d'une augmentation de 2 points de la couverture vaccinale chaque année, sur la base d'une meilleure perception par rapport aux vaccins, de la recommandation préférentielle d vaccin quadrivalent haute dose et d'une campagnes vaccinale renforcée.

Ainsi, le taux de couverture vaccinale serait de 50% la première année, 52% la deuxième année et de 54% la troisième année.

**Tableau 46. Evolution annuelle de la couverture vaccinale et population rejointe correspondante (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

|                              | S1        | S2        | S3        | Justification   |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|---|
| Taux de couverture vaccinale | 50 %      | 52 %      | 54 %      | A partir des données de SPF.<br>Hypothèse de croissance de 2 points par an. |
| Nombre de patients vaccinés  | 6 566 627 | 6 829 432 | 7 092 103 |   |

### Analyse HAS

La population d'analyse et population cible sont conformes.

Le choix de ne pas prendre en compte la France d'outre-mer dans la population cible est justifié par l'industriel par le fait que la grippe ne suit pas la même saisonnalité qu'en métropole. L'industriel ne précise pas si la différence de saisonnalité implique des différences d'efficacité du vaccin grippal entre la France d'outre-mer et la France métropolitaine (avec éventuellement des souches circulantes différentes), ou s'il s'agit uniquement d'un décalage dans le temps. Si des différences cliniques existent, alors le choix de ne pas prendre en compte la population d'outre-mer est une hypothèse simplificatrice ; en revanche s'il s'agit uniquement d'un décalage temporel, la non prise en compte de cette population amène à sous-estimer les dépenses pour l'assurance maladie.

L'industriel considère une population cible constante sur 3 ans. Les évolutions démographiques annuelles de la population de plus de 65 ans auraient dû être prise en compte en considérant un taux de croissance annuel de la population à partir de projection des taux de croissance observé sur les années précédentes, à partir des données de l'INSEE.

L'industriel précise que la mortalité toutes causes, en dehors des décès pour cas de grippe, n'est pas prise en compte.

L'industriel considère que la couverture vaccinale va progresser de 2 points chaque année, sur l'argument d'une meilleure efficacité de EFLUELDA et d'une recommandation préférentielle, ce qui conduirait la population à avoir une meilleure perception vis-à-vis des vaccins antigrippaux. Il s'agit d'une hypothèse forte, pour laquelle des analyses en scénario sont réalisées. Ce paramètre a un faible impact sur les résultats : une diminution du taux de couverture vaccinale de 5 points diminue l'impact budgétaire cumulé sur 3 campagnes vaccinales à la charge de l'assurance maladie de -9,61%. Au contraire une augmentation de 5 points du taux de couverture vaccinale par rapport au choix de l'analyse de référence augmente l'impact budgétaire de +9,61%.

### ► Scénarios comparés

L'AIB compare un scénario d'une campagne de vaccination chez les personnes de 65 ans et plus :

- sans la mise à disposition du vaccin EFLUELDA
- versus un scénario avec la mise à disposition du vaccin EFLUELDA.

Dans les deux scénarios, les vaccins considérés sont les vaccins quadrivalents dose standard actuellement sur le marché et remboursables en France pour les personnes de 65 ans et plus. Une efficacité similaire est considérée entre ces vaccins du fait qu'ils présentent tous une ASMR V ; la part de marché globale de ces vaccins est donc prise en compte.

Tableau 47. Vaccins à dose standard (QIV-SD) disponibles et remboursables en France (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| NOM (DCI)<br>Laboratoire   | Indication AMM  | Posologie                                  | Recommandations (population et schéma vaccinal)  | SMR<br>ASMR   | Part de marché |
|--|---|--|--|---|----------------|
| <b>Fluarix Tetra<sup>2</sup></b><br>(vaccin grippal inactivé à virion fragmenté)<br>GSK  | Immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour prévenir la grippe causée par 2 sous types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin.<br>L'utilisation de Fluarix Tetra doit se baser sur les recommandations officielles.                    | 1 dose (0,5 mL)<br>Administration IM       | Recommandations générales : personnes âgées de 65 ans et plus.   | Avis du 07/03/2018<br>- SMR : Important<br>- ASMR : V | 0%             |
| <b>Influvac Tetra</b><br>(vaccin grippal inactivé à antigènes de surface)<br>Mylan Medical SAS                                       | Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. Influvac Tetra est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 ans. L'utilisation d'Influvac Tetra doit être fondée sur des recommandations officielles.                | 1 dose (0,5 mL)<br>Administration IM       | Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019.  | Avis du 22/11/2017<br>- SMR : Important<br>- ASMR : V | 51%            |
| <b>VaxigripTetra</b><br>(vaccin grippal inactivé à virion fragmenté)<br>Sanofi Pasteur Europe  | Immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin. VaxigripTetra doit être utilisé sur la base des recommandations officielles | 1 dose (0,5 mL)<br>Administration IM ou SC | Les recommandations concernant le vaccin contre les virus grippaux saisonniers peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques et ainsi faire l'objet de recommandations actualisées non incluses dans le calendrier vaccinal <sup>3</sup> . | Avis du 27/09/2017<br>- SMR : Important<br>- ASMR : V | 49%            |
| <b>Flucelvax Tetra<sup>4</sup></b><br>(vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires)<br>Laboratoire Arrow | Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans.<br>Flucelvax Tetra doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.   | 1 dose (0,5 mL)<br>Administration IM       |  | Avis du 11/12/2019<br>- SMR : Important<br>- ASMR : V | 0%             |

<sup>2</sup> Non disponible lors de la campagne 2019/20<sup>3</sup> Instruction n° DGS/ RI1/DGOS/DGCS /2016/4 du 8 janvier 2016 relative aux mesures de prévention et de contrôle de la grippe saisonnière<sup>4</sup> Non encore disponible, procédure en cours

### ► Parts de marché

Dans les deux scénarios, la répartition des parts de marché entre les différents vaccins quadrivalents à dose standard (QIV-SD) disponibles et remboursables en France n'est pas prise en compte, du fait d'une efficacité et d'un coût identiques pour tous ces vaccins.

Dans le scénario sans EFLUELDA, tous les patients vaccinés le sont avec le QIV-SD sur les 3 campagnes vaccinales simulées, quel que soit le vaccin acheté (vaccins présentés dans le tableau ci-dessus).

Dans le scénario avec EFLUELDA, le vaccin EFLUELDA (QIV-HD) prend des parts de marché significative dès la première année sur celles du QIV-SD : ■ % pour EFLUELDA versus ■ % pour QIV-SD. Pour les deux années suivantes, la part de marché de EFLUELDA augmente de ■ par saison.

**Tableau 48. Part de marché dans le scénario sans EFLUELDA**

| Scénario <u>sans</u><br>EFLUELDA | S <sub>1</sub> | S <sub>2</sub> | S <sub>3</sub> | Justification de la<br>distribution des<br>parts de marché |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|--|
| Part de marché<br>des vaccins SD | 100 %          | 100 %          | 100 %          | Unique comparateur   |
| Total                            | 100 %          | 100 %          | 100 %          |  |

**Tableau 49. Répartition des parts de marché dans le scénario avec EFLUELDA**

| Scénario <u>avec</u><br>EFLUELDA | S <sub>1</sub> | S <sub>2</sub> | S <sub>3</sub> | Justification de la<br>distribution des<br>parts de marché |
|----------------------------------|----------------|----------------|----------------|--|
| Part de marché<br>des vaccins SD | ■ %            | ■ %            | ■ %            | Hypothèse  |
| Part de marché<br>de EFLUELDA    | ■ %            | ■ %            | ■ %            |  |
| Total                            | 100 %          | 100 %          | 100 %          |  |

#### Analyse HAS

##### Scénarios comparés

Les scénarios comparés sont conformes avec les recommandations du guide méthodologique de la HAS puisqu'il existe un scénario n'intégrant pas l'intervention étudiée et un scénario intégrant l'intervention étudiée, cela avec l'ensemble des comparateurs présents sur le marché, à savoir les vaccins quadrivalents à dose standard.

##### Part de marché

L'industriel fait l'hypothèse d'une forte substituabilité de EFLUELDA vis-à-vis des vaccins QIV-SD en raison de la recommandation préférentielle demandée par le laboratoire. Cette hypothèse est forte sachant, qu'au moment de l'évaluation, la recommandation vaccinale n'est pas connue. Une analyse en scénario est réalisée en testant des parts de marché moins favorables à EFLUELDA (■ % en année 1), ce qui conduit à réduire l'augmentation des dépenses de l'assurance maladie :

l'impact budgétaire est diminué de -20,7% par rapport à l'impact budgétaire de l'analyse de référence.

Le taux de pénétration de EFLUELDA sur le marché en année 1 et le choix d'une augmentation de [REDACTED] de la part de marché de EFLUELDA est justifié par l'industriel par le modèle de diffusion observé pour le vaccin Gardasil (vaccin quadrivalent) suite à sa recommandation préférentielle en 2007 vis-à-vis de Cervarix (vaccin bivalent).

### 7.3. Méthode et hypothèses

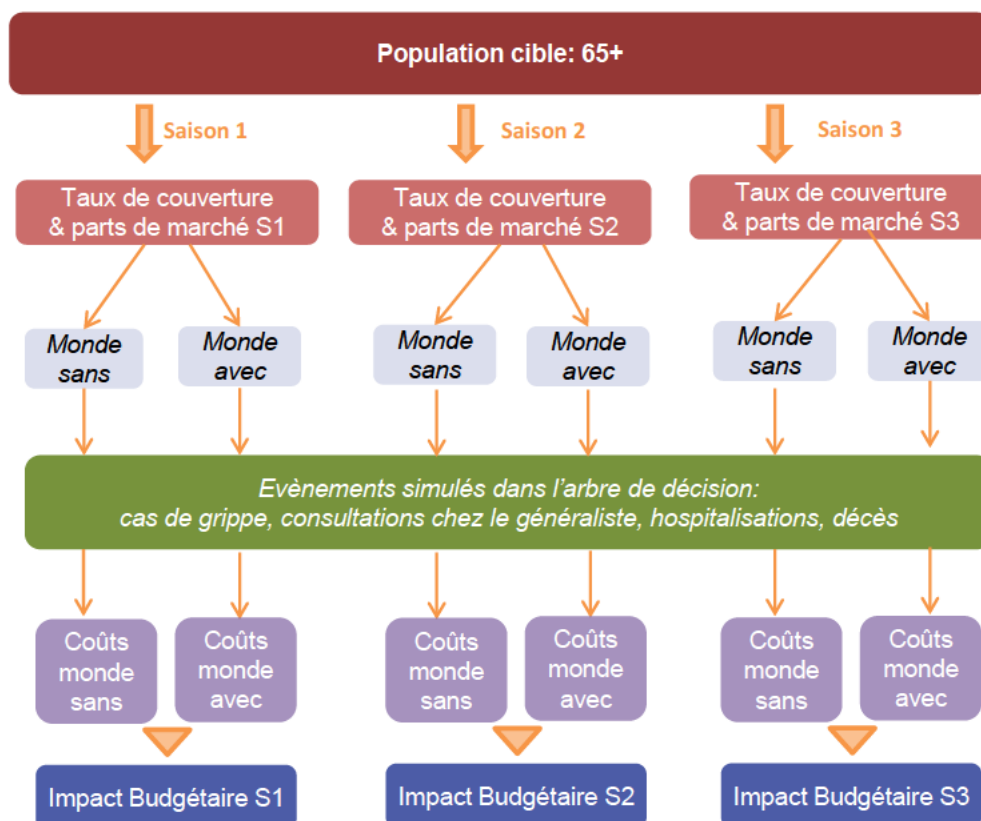
#### ► Description générale

Le modèle d'impact budgétaire a été développé sous Excel conjointement au modèle d'efficience. Le même arbre de décision est utilisé pour estimer le nombre d'événements (cas de grippe, consultations chez le médecin généraliste, hospitalisations liées à la grippe) et les coûts associés.

Il s'agit d'un modèle de cohorte fermée (pas d'évolution de la population cible, pas d'impact indirect sur le reste de la population) qui permet d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion du vaccin EFLUELDA en France, comme nouvelle alternative dans la prévention de la grippe.

Le modèle d'impact budgétaire calcule à partir de : la population cible, les parts de marché des différentes interventions retenues, des paramètres cliniques et des paramètres de coûts, le coût total annuel et cumulé à 3 ans de chaque intervention dans les deux scénarios comparés. La différence de coût total entre les 2 scénarios comparés constitue l'impact budgétaire.

**Figure 7. Structure du modèle d'impact budgétaire simulant un monde avec EFLUELDA à un monde sans (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**



### ► Événements simulés

Les mêmes événements épidémiologiques et cliniques que le modèle d'efficience sont simulés pour le modèle d'impact budgétaire, avec les mêmes méthodes (sources de données, méthodes d'estimation).

Le nombre de cas de grippe dépend de la couverture vaccinale, du taux d'attaque de la grippe et de l'efficacité de chaque stratégie vaccinale.

**Tableau 50. Paramètres épidémiologiques et cliniques du modèle**

| Paramètre  | Valeur                           | Source, hypothèses   |
|--|----------------------------------|--|
| Taux d'attaque   | 7,2 %                            | Somes <i>et al.</i> 2018 (méta-analyse)<br>Taux d'attaque parmi une population de plus de 65 ans non vaccinée.<br>Taux d'attaque calculé à partir des bras placebo de plusieurs ECR.<br>Taux d'attaque correspondant à une moyenne sur plusieurs saisons grippales afin de tenir compte de la variabilité saisonnière. |
| Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe<br>65-74 ans<br>75+ ans | 29,2 %*<br>17,9 %*               | Prob(consultation/grippe) = nb de consultation pour grippe / Nombre de cas de grippe estimé.<br>Nombre de consultations pour grippe provenant du Réseau Sentinelles (calculé à partir du nombre de cas de grippe vus en consultation).<br>Moyenne sur plusieurs saisons grippales (2014/15 à 2018/19).                 |
| Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe<br>65-74 ans<br>75+ ans                 | 0,36 %*<br>2,46 %*               | Prob(décès/grippe) = nb de décès pour grippe / Nombre de cas de grippe estimé.<br>Nombre de décès attribuable à la grippe provenant de l'étude Fardogrip.<br>Moyenne sur plusieurs saisons grippales (2010/11 à 2014/15).  |
| Taux d'hospitalisation attribuable à la grippe<br>65-74 ans<br>75+ ans                         | 186,4 / 100 000<br>300 / 100 000 | Etude Fardogrip : hospitalisations codées pour la grippe ou à l'excès d'hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe.<br>Moyenne sur plusieurs saisons grippales (2013/14 à 2017/18).   |
| Efficacité de QIV-SD contre la souche A et la souche B   | 50%                              | Govaert <i>et al.</i> 1994   |
| Efficacité relative de EFLUELDA versus QIV-SD  | 24,2%                            | DiazGranados <i>et al.</i> 2014 et Chang <i>et al.</i><br>Efficacité vaccinale relative estimée pour le TIV-HD versus le TIV-SD.<br>Etude d'immuno-bridging de Chang <i>et al.</i> ayant démontré la non-infériorité de EFLUELDA, vaccin quadrivalent haute dose par rapport au vaccin trivalent haute dose.           |

\* Considère une couverture vaccinale de 50% parmi la population et une efficacité de 50% des vaccins actuels QIV SD

#### Analyse HAS

Le modèle développé pour l'analyse d'impact budgétaire est le même que celui pour l'efficience, avec des données d'entrée épidémiologiques et cliniques identiques. Les limites et réserves émises dans la partie efficience sur les sources de données et les méthodes d'estimation des probabilités de survenue des événements sont identiques pour l'analyse d'impact budgétaire.

## 7.4. Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent au coût d'acquisition et d'administration des vaccins, au coût de suivi de la maladie (consultation d'un médecin généraliste) et au coût d'hospitalisation pour grippe.

Les coûts sont valorisés selon la perspective de l'assurance maladie, ce qui amène à considérer les coûts unitaires suivants pour chaque poste de coût :

- Concernant le coût d'acquisition du vaccin : le coût total d'acquisition est pris en compte car le vaccin est remboursé à 100% par l'assurance maladie pour les personnes de 65 ans et plus.
- Concernant l'administration du vaccin :
  - o Par un médecin généraliste : le tarif conventionnel de 25€ est remboursé à 70% par l'assurance maladie, soit un coût unitaire de 16,50€ (en retirant la participation forfaitaire de 1€ à la charge du patient) ;
  - o Par un pharmacien : le tarif de 6,30€ est remboursé à 100% par l'assurance maladie ;
  - o Par un infirmier : le tarif de 8,80€ (2 AMI + indemnité forfaitaire de déplacement) est remboursé à 60% par l'assurance maladie.
- Concernant le suivi de la maladie : une consultation auprès d'un médecin généraliste est prise en compte avec un tarif conventionnel de 25€, remboursé à 70% par l'assurance maladie (cf. ci-dessus).
- Concernant l'hospitalisation pour grippe : le coût moyen d'un séjour pour grippe en MCO et SSR es estimé dans l'étude FARDOGRIP à 5 937,63€ pour les personnes de 65 ans et plus.

Tableau 51. Ressources consommées et coûts unitaires utilisés pour l'analyse d'impact budgétaire

| Ressource   | Volume/fréquence   | Coût / Tarif (€ 2020)   | Coût unitaire, perspective assurance maladie (€ 2020)                                     | Sources   |
|---|--|---|---|---|
| Vaccin QIV-HD                                     | Une dose de vaccin par personne<br>Application du taux de couverture vaccinal = 50% de la population   | Prix revendiqué :<br>■ € PFHT<br>■ € PPTTC<br>(comprend l'honoraire de dispensation de 1,02€)                                       | ■ €   | Taux de couverture = SPF  |
| Vaccin SD   | Une dose de vaccin par personne<br>Application du taux de couverture vaccinal = 50% de la population   | 10,25€ PPTTC<br>(comprend l'honoraire de dispensation de 1,02€)   | 10,25€  | Taux de couverture = SPF<br>Prix = Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM-IT) de l'Assurance Maladie  |
| Administration du vaccin                          | 1/3 vaccination par un médecin généraliste dans le cadre d'une consultation<br>1/3 vaccination par un pharmacien<br>1/3 vaccination par un infirmier | Consultation MG = 25€<br>Pharmacien = 6,30€ (avec bon de prise en charge)<br>Infirmier = 8,80€ (2 AMI + IFD)<br>Coût moyen = 13,56€ | Consultation MG = 16,50€<br>Pharmacien = 6,30€<br>Infirmier = 5,28€<br>Coût moyen = 9,36€ | Répartition de l'administration entre professionnels de santé = hypothèse<br>Consultation MG = Tarif conventionnel 25€ (données Ameli)<br>Tarification NGAP pour les actes infirmiers |
| Consultation médicale pour le suivi de la maladie | 65-74 ans : 29,2% des cas de grippe<br>+75 ans : 17,9% des cas de grippe   | Consultation MG = 25€   | 16,50€  | Fréquence : réseau Sentinelles<br>Tarif conventionnel 25€ (données Ameli)   |
| Hospitalisation                                   | 65-74 ans : 86,4/100000<br>+75 ans : 334,7/100000  | 5 937,63€   | 5 937,63€   | Fréquence : étude FAR-DOGRIP<br>Coût d'un séjour = étude FARDOGRIP  |

### Analyse HAS

Les coûts non pris en compte sont les mêmes que ceux non pris en compte pour l'analyse d'efficience :

- Les passages aux urgences non suivies d'une hospitalisation.
- La prise en charge des complications de la grippe à moyen terme à 3 mois
- Les coûts de traitement médicamenteux des cas symptomatiques de grippe (traitements médicamenteux prescrits ou automédication).
- Les coûts de transport pour les consultations et les hospitalisations.
- Les coûts des traitements associés aux événements indésirables du vaccin.



De la même façon que l'étude d'efficience, la méthode de valorisation du coût d'hospitalisation pour grippe dans l'étude FARDORIP n'est pas suffisamment détaillée. Par ailleurs, un coût identique est appliqué dans l'analyse d'impact budgétaire, avec une perspective assurance maladie, sans retrait du montant du forfait hospitalier qui n'est pas remboursé par l'assurance maladie. Ce point n'est pas mentionné par l'industriel.

## 7.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

### ► Populations rejointes simulées par le modèle

La population rejointe qui sera vaccinée chaque année sur l'horizon temporel de l'AIB est calculée à partir de la population cible répartie selon les parts de marché et les taux de couverture vaccinale pour chacun des scénarios comparés (scénario sans EFLUELDA et scénario avec).

D'après les hypothèses de l'industriel en termes de population cible constante sur les 3 années de simulation, de couverture vaccinale et de part de marché, la population rejointe vaccinée par EFLUELDA chez les personnes de 65 ans et plus est estimée à [REDACTED] personnes pour la saison grippale 2020/21, [REDACTED] personnes pour la saison grippale 2021/22, [REDACTED] personnes pour la saison grippale 2022/23, soit [REDACTED] personnes vaccinées par EFLUELDA sur 3 ans.

Tableau 52. Population rejointe (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| Population             |             | S1         | S2         | S3         | Total      |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Population cible       |             | 13 133 254 | 13 133 254 | 13 133 254 | 39 399 762 |
| Scénario sans EFLUELDA |             |            |            |            |            |
| Population rejointe    | QIV-SD      | 6 566 627  | 6 829 292  | 7 091 957  | 20 487 876 |
|                        | Sans vaccin | 6 566 627  | 6 303 962  | 6 041 297  | 18 911 886 |
| Scénario avec EFLUELDA |             |            |            |            |            |
| Population rejointe    | QIV-SD      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|                        | QIV-HD      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
|                        | Sans vaccin | 6 566 627  | 6 303 962  | 6 041 297  | 18 911 886 |

### ► Coûts totaux et désagrégés par poste

Les estimations des coûts totaux annuels sont présentées par poste de coût sur l'horizon temporel selon le scénario considéré.

Tableau 53. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, avec et sans EFLUELDA (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

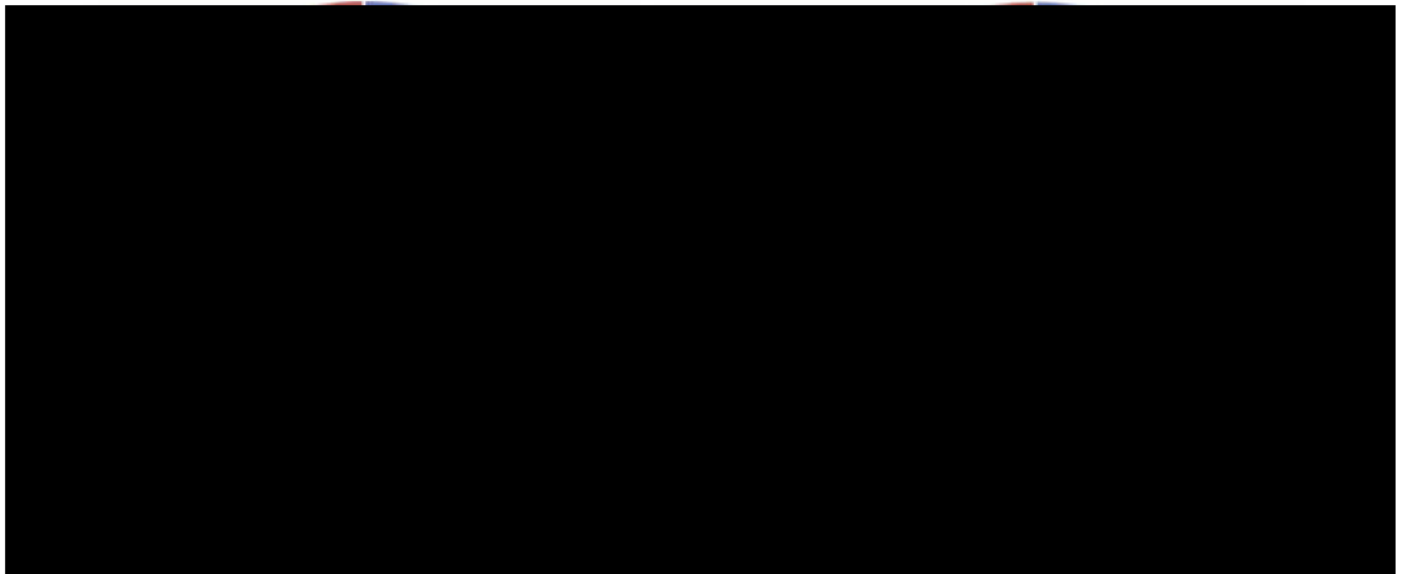
| Postes de coûts par scénario | S1         | S2         | S3         | Total      |
|------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Scénario sans EFLUELDA       |            |            |            |            |
| Acquisition des vaccins      | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Postes de coûts par scénario             | S1 | S2 | S3 | Total |
|--|----|----|----|-------|
| Administration                           |    |    |    |       |
| Consultation chez le médecin généraliste |    |    |    |       |
| Hospitalisation                          |    |    |    |       |
| <b>Total</b>                             |    |    |    |       |
| <b>Scénario avec EFLUELDA</b>            |    |    |    |       |
| Acquisition du vaccin (QIV-SD)           |    |    |    |       |
| Acquisition du vaccin (QIV-HD)           |    |    |    |       |
| Administration (QIV-SD)                  |    |    |    |       |
| Administration (QIV-HD)                  |    |    |    |       |
| Consultation chez le médecin généraliste |    |    |    |       |
| Hospitalisation                          |    |    |    |       |
| <b>Total</b>                             |    |    |    |       |

Figure 8. Répartition des coûts cumulés par poste, avec ou sans EFLUELDA (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

Scénario sans EFLUELDA®

Scénario avec EFLUELDA®



- Acquisition des vaccins
- Administration
- Consultation chez le médecin généraliste
- Hospitalisation

► **Impact budgétaire**

**Tableau 54. Impact budgétaire annuel et cumulé par poste de coût (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Postes de coûts                          | S1            | S2            | S3            | Total          |
|--|---------------|---------------|---------------|----------------|
| Acquisition des vaccins                  |               |               |               |                |
| Administration                           | 0 €           | 0 €           | 0 €           | 0 €            |
| Consultation chez le médecin généraliste | - 158 279 €   | - 170 489 €   | - 183 151 €   | - 511 918 €    |
| Hospitalisation                          | - 7 180 786 € | - 7 734 732 € | - 8 309 195 € | - 23 224 714 € |
| <b>Total</b>                             |               |               |               |                |
| <b>Variation (%)</b>                     | <b>46,6%</b>  | <b>49,5%</b>  | <b>52,5%</b>  | <b>49,6%</b>   |

► **Evénements cliniques**

**Tableau 55. Résultats sur le nombre d'événements, avec ou sans EFLUELDA (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Résultats                                 | S1       | S2       | S3       | Total     |
|---|----------|----------|----------|-----------|
| <b>Scénario sans EFLUELDA</b>             |          |          |          |           |
| Cas de grippe                             | 709 196  | 699 740  | 690 284  | 2 099 219 |
| Consultations chez le médecin généraliste | 169 881  | 167 616  | 165 351  | 502 849   |
| Hospitalisations                          | 21 417   | 21 132   | 20 846   | 63 395    |
| Décès                                     | 9 471    | 9 345    | 9 219    | 28 035    |
| <b>Scénario avec EFLUELDA</b>             |          |          |          |           |
| Cas de grippe                             | 669 150  | 656 605  | 643 945  | 1 969 699 |
| Consultations chez le médecin généraliste | 160 289  | 157 284  | 154 251  | 471 824   |
| Hospitalisations                          | 20 208   | 19 829   | 19 447   | 59 484    |
| Décès                                     | 8 936    | 8 769    | 8 600    | 26 305    |
| <b>Différentiels</b>                      |          |          |          |           |
| Cas de grippe                             | - 40 046 | - 43 135 | - 46 339 | - 129 520 |
| Consultations chez le médecin généraliste | - 9 593  | - 10 333 | - 11 100 | - 31 025  |
| Hospitalisations                          | - 1 209  | - 1 303  | - 1 399  | - 3 911   |
| Décès                                     | - 535    | - 576    | - 619    | - 1 730   |

**Analyse HAS**

Pour une population rejointe totale de 20 487 877 personnes vaccinées sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire de l'introduction et de la diffusion de EFLUELDA chez les personnes de 65 ans et plus est estimé à [REDACTED] d'euros. Cela correspond à une augmentation des dépenses de 49,6 % pour une

population vaccinée par EFLUELDA estimée à [REDACTED] personnes de plus de 65 ans sur 3 ans.

Le coût d'acquisition du vaccin EFLUELDA est le poste de coût le plus impacté avec une augmentation nette de [REDACTED] d'euros, soit une augmentation de +197% du coût d'acquisition des vaccins avec l'intégration de EFLUELDA versus une stratégie sans EFLUELDA. Dans le scénario avec EFLUELDA, les coûts d'acquisition du vaccin EFLUELDA représente 91% des coûts d'acquisition de la stratégie vaccinale (tous vaccins confondus).

Des économies sont générées sur les postes relatifs aux consultations et aux hospitalisations avec l'intégration du vaccin EFLUELDA, en raison de la diminution du nombre de cas de grippe sur chaque saison grippale ; 40 046 gripes en moins en 2020/21, 43 135 en 2021/22 et 46 339 en 2022/23, soit 129 520 cas de grippe en moins sur 3 ans :

- Une économie de 511 918€ sur les dépenses de consultations pour grippe sur 3 ans, du fait d'une diminution du nombre de consultations pour grippe de 31 025 sur 3 ans ;
- Une économie de 23 224 714 € sur les dépenses d'hospitalisation pour grippe sur 3 ans, du fait d'une diminution du nombre d'hospitalisations pour grippe de 3 911 sur 3 ans. Les dépenses liées aux hospitalisations représentent une part importante des dépenses totales avec et sans EFLUELDA : 48% des dépenses totales sur 3 ans, soit 376 419 012 €, dans le scénario sans EFLUELDA et 30% des dépenses totales sur 3 ans, soit 353 194 298 €, dans le scénario avec EFLUELDA.

Les économies réalisées sur les postes relatifs aux consultations et aux hospitalisations avec l'intégration du vaccin EFLUELDA ne permettent pas de compenser les surcoûts associés à l'acquisition de EFLUELDA.

Il est à noter que de nombreux postes de coûts n'ont pas été pris en compte par l'industriel, ce qui conduit à sous-estimer en valeur absolue, le montant total des dépenses à la charge de l'assurance maladie pour les deux scénarios comparés. Cependant, en différentiel, ce choix est en défaveur du scénario avec EFLUELDA puisque l'introduction de EFLUELDA est attendu conduire à des dépenses moindres, puisque associées à un nombre de cas de grippe moins important.

## 7.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

### ► Analyses de sensibilité déterministe

Des analyses de sensibilité déterministes identiques à celles réalisées pour l'analyse de l'efficience sont menées pour le modèle d'impact budgétaire.

**Tableau 56. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)**

| Paramètre   | Analyse de référence | Borne basse | Borne haute | Source Justification   |
|---|----------------------|-------------|-------------|--|
| <b>Taux d'attaque grippale</b>                                |                      |             |             |  |
| 65 - 74 ans   | 7,2%                 | 5,0%        | 10,0%       | L'OMS estime le taux annuel mondial d'attaque grippale chez l'adulte entre 5% et 10% |
| 75+ ans   | 7,2%                 | 5,0%        | 10,0%       |  |
| <b>Efficacité des vaccins SD QIV contre les cas de grippe</b> |                      |             |             |  |

| Paramètre  | Analyse de référence | Borne basse | Borne haute | Source Justification   |
|--|----------------------|-------------|-------------|--|
| Efficacité du vaccin contre la souche A                                    |                      |             |             | Intervalle de confiance à 95% de Govaert <i>et al.</i> 1994              |
| 65 - 74 ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |  |
| 75+ ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |  |
| Efficacité du vaccin contre la souche B                                    |                      |             |             |  |
| 65 - 74 ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |  |
| 75+ ans  | 50,0%                | 39,0%       | 65,0%       |  |
| <b>Efficacité relative de EFLUELDA vs SD QIV</b>                           |                      |             |             |  |
| Tous âges  | 24,2%                | 9,7%        | 36,5%       | Intervalle de confiance à 95% de FIM12 (DiazGranados <i>et al.</i> 2014) |
| <b>Consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe</b>             |                      |             |             |  |
| 65 - 74 ans  | 29,2%                | 21,9%       | 36,5%       | Variation de ± 25%   |
| 75+ ans  | 17,9%                | 13,4%       | 22,4%       |  |
| <b>Hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe</b> |                      |             |             |  |
| 65 - 74 ans  | 86,4                 | 64,8        | 108,0       | Variation de ± 25%   |
| 75+ ans  | 300,0                | 225,0       | 375,0       |  |
| <b>Coût des hospitalisations</b>   |                      |             |             |  |
| 65 - 74 ans  | 5 937,63 €           | 4 750,10 €  | 7 125,16 €  | Variation de ± 20%   |
| 75+ ans  | 5 937,63 €           | 4 750,10 €  | 7 125,16 €  |  |

Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité déterministe sur l'impact budgétaire (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)

| Paramètre   | Borne basse (% Variation) | Borne haute (% Variation) |
|---|---------------------------|---------------------------|
| <b>Analyse de référence</b>                                     |                           |                           |
|   |                           | €                         |
| Efficacité relative de EFLUELDA vs. SD QIV                      | (+3,65%)                  | (-3,09%)                  |
| Efficacité vaccinale des vaccins SD QIV                         | (-1,34%)                  | (+1,83%)                  |
| Taux d'hospitalisation attribuable à la grippe                  | (+1,49%)                  | (-1,49%)                  |
| Coût des hospitalisations                                       | (+1,19%)                  | (-1,19%)                  |
| Taux d'attaque grippale   | (+0,04%)                  | (-0,05%)                  |
| Probabilité de consultation médicale conditionnelle à la grippe | (+0,03%)                  | (-0,03%)                  |

► **Analyses de sensibilité en scénario**

**Tableau 58. Résultats des analyses en scénario sur l'impact budgétaire**

| Paramètre  |   | Impact budgétaire<br>(% Variation)  |
|--|---|---|
| <b>Analyse de référence</b>                      |   | ██████████ €  |
| Définition des hospitalisations prises en compte | AR : hospitalisation conditionnellement à un cas de grippe.<br>S.1A : hospitalisation pour grippe (Pivette et al.)<br>S.1B: hospitalisation pour cause respiratoire<br>S.1C: hospitalisation pour cause cardio-respiratoire | S.1A : ██████████ € (+3,4%)<br>S.1B : ██████████ € (-19,9%)<br>S.1C : ██████████ € (-57,7%) |
| Prix du vaccin EFLUELDA                          | S.3.1 : -20% PPTTC<br>S.3.2 : +20% PPTTC  | S.3.1 : ██████████ € (-29%)<br>S.3.2 : ██████████ € (+29%)                                  |
| Part de marché                                   | AR : ██████ % en S1, ██████ % en S2, ██████ % en S3<br>S.4.1 : ██████ % en S1, ██████ % en S2, ██████ % en S3<br>S.4.2 : ██████ % en S1, ██████ % en S2, ██████ % en S3   | S.4.1 : ██████████ € (-20,7%)<br>S.4.2 : ██████████ € (+20,67%)                             |
| Couverture vaccinale                             | AR : 50% en S1, 52% en S2, 54% en S3<br>S.5.1 : 45% en S1, 47% en S2, 49% en S3<br>S.5.2 : 55% en S1, 57% en S2, 59% en S3  | S.5.1 : ██████████ € (-9,61%)<br>S.5.2 : ██████████ € (+9,61%)                              |

► **Analyses sur des sous-populations**

Une analyse d'impact budgétaire est réalisée dans la sous-population de 75 ans et plus. La sous-population cible est alors de 6 100 712 personnes chaque année, soit un effectif cumulé de 18 302 136 personnes sur 3 ans.

L'impact budgétaire de la stratégie vaccinale avec EFLUELDA par rapport à la stratégie sans EFLUELDA est estimé à ██████████ €. Cela représente une augmentation de +37% des dépenses de l'assurance maladie, soit une augmentation inférieure à celle induite par l'introduction de EFLUELDA dans l'ensemble de la population cible des personnes de 65 ans et plus.

**Analyse HAS**

Les paramètres et hypothèses introduits dans les analyses de sensibilité sont clairement présentés.

Les hypothèses entraînant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont :

- La définition des hospitalisations comme attribuables à la grippe et la prise en compte de l'impact indirect de la vaccination contre la grippe sur la survenue d'hospitalisations pour causes respiratoires ou cardio-respiratoires. En prenant en compte une définition très large des hospitalisations (pour causes cardio-respiratoires) sur lesquelles le vaccin va avoir un impact, l'impact budgétaire est de ██████████ d'€, soit une réduction de -57,7% par rapport à l'analyse de référence. Cet impact budgétaire plus faible provient de l'économie significativement plus élevée sur les dépenses d'hospitalisations, du fait d'une efficacité vaccinale supplémentaire sur les hospitalisations : -248 471 830 €

versus - 23 224 714 €, pour 41 847 cas de grippe en moins versus 3 911 en analyse de référence sur 3 ans.

Ce scénario est à considérer avec précaution compte tenu des réserves sur les données d'efficacité prises en compte pour estimer l'efficacité vaccinale sur les hospitalisations (se reporter à l'analyse critique de l'évaluation de l'efficience).

- La baisse de prix du vaccin de EFLUELDA : une baisse de prix de 20% entraîne une réduction de l'impact budgétaire de 29%, soit un impact budgétaire de [REDACTED] € sur les dépenses de l'assurance maladie. Le surcoût associé à l'acquisition du vaccin EFLUELDA est de [REDACTED] € (versus [REDACTED] € en analyse de référence).
- Les parts de marché de EFLUELDA : une diffusion moins importante de EFLUELDA (-15 points) entraîne une réduction de l'impact budgétaire de 20,7%, soit un impact budgétaire de [REDACTED] €. Le surcoût associé à l'acquisition du vaccin EFLUELDA est de [REDACTED] € (versus [REDACTED] € en analyse de référence).

La sous-population de personnes de 75 ans et plus représente 46,4% de la population cible dans son ensemble (personnes de 65 ans et plus) et 44,8% de l'impact budgétaire total, soit un impact budgétaire de [REDACTED] € à la charge de l'assurance maladie. L'introduction de EFLUELDA dans une population âgée de 75 ans et plus entraîne une augmentation des dépenses de l'assurance maladie par rapport à une stratégie vaccinale sans EFLUELDA moins importante que si EFLUELDA est introduit dans la population cible totale.

L'industriel n'a pas réalisé cette analyse dans la population de 65-74 ans.

Les résultats des analyses en sous-population présentent une limite importante du fait d'une erreur dans le modèle Excel, ce qui rend inutilisable les résultats en termes de nombre d'événements cliniques et de dépenses absolues totales et par poste de coût qui y sont associées. L'erreur semble provenir du nombre de cas de grippe annuel chez les personnes non vaccinées : le nombre de cas de grippe apparaît nettement supérieur dans la population de 75 ans plus par rapport à l'ensemble de la population (par exemple en année 1, le nombre de grippe est de 725 969 chez les 75 ans et plus, alors qu'il est estimé à 472 797 dans la population totale). L'application du taux d'attaque (7,2%) à la population cible non vaccinée chez les personnes de 75 ans et plus (N=3 050 356) conduit à un nombre de cas de grippe de 219 626. Le nombre cumulé de cas de grippe sur 3 ans semble avoir été appliqué à chaque année de simulation pour la population non vaccinée.

Cette erreur étant présente dans les deux scénarios comparés, le différentiel de dépenses est correct et seul ce résultat peut être utilisé.

## **Echange avec l'industriel**

L'évaluation de EFLUELDA n'a pas fait l'objet d'un échange technique avec l'industriel.



## Table des tableaux

|  |    |
|--|----|
| Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience .....  | 10 |
| Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....  | 11 |
| Tableau 3. Choix structurants tels que présentées par l'auteur .....   | 30 |
| Tableau 4. Populations simulées dans l'analyse de référence_ Population française, source INSEE<br>2019 (Source : rapport technique industriel, mai 2020) .....  | 33 |
| Tableau 5. Espérance de vie moyenne par groupe d'âge (Source : modèle Excel).....  | 37 |
| Tableau 6. Efficacité relative du vaccin trivalent à haute dose par rapport au vaccin trivalent à dose<br>standard .....   | 39 |
| Tableau 7. Le nombre d'hospitalisations de personnes âgées de 65 ans et plus au cours des dernières<br>saisons grippales en France (source : FARDOGRIP).....   | 40 |
| Tableau 8. L'estimation de l'excès d'hospitalisations liées à la grippe en période épidémique chez les<br>personnes âgées de 65 ans et plus en France (source : FARDOGRIP). .....                                      | 41 |
| Tableau 9. L'estimation de l'excès de décès liée à la grippe lors des récentes périodes d'épidémie en<br>France pour les personnes âgées de 65 ans et plus (source : FARDOGRIP).....                                   | 41 |
| Tableau 10. Estimation de l'excès de décès liée à la grippe en France pour différentes tranches d'âge,<br>2000 à 2015 (source : FARDOGRIP).....  | 41 |
| Tableau 11. Probabilités de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe (Source : rapport<br>technique de l'industriel, mai 2020).....   | 44 |
| Tableau 12. Probabilités de décès conditionnelle à un cas de grippe (Source : rapport technique de<br>l'industriel, mai 2020).....   | 45 |
| Tableau 13. Taux d'hospitalisations attribuables à la grippe pour 100 000 personnes (Sources : rapport<br>technique de l'industriel, mai 2020).....  | 45 |
| Tableau 14. Paramètres liés à l'impact du vaccin QIV HD (Sources : rapport technique de l'industriel,<br>mai 2020).....  | 46 |
| Tableau 15. Mortalité générale toutes causes confondues.....   | 46 |
| Tableau 16. Nombre d'hospitalisation pour cause respiratoire attribuables à la grippe, à partir du PMSI<br>(Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 51 |
| Tableau 17. Nombre d'hospitalisation pour cause cardio-respiratoire attribuables à la grippe, à partir du<br>PMSI (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 53 |
| Tableau 18. Taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes en fonction du périmètre des<br>hospitalisations retenues - Approche de modélisation (Source : rapport technique de l'industriel, mai<br>2020).....          | 54 |
| Tableau 19. Valeurs des paramètres d'efficacité en fonction des scénarii testés (Source : rapport<br>technique de l'industriel, mai 2020).....   | 54 |
| Tableau 20. Données cliniques et épidémiologiques du modèle (Source : rapport technique de<br>l'industriel, mai 2020).....   | 56 |
| Tableau 21. Valeurs d'utilité pour la population française (EQ-5D) (Source : rapport technique de<br>l'industriel et modèle Excel, mai 2020).....  | 58 |
| Tableau 22. Quality-Adjusted Life Day (QALD) pour les personnes âgées de 65 ans et plus et les<br>individus à risque (adapté de Turner <i>et al.</i> 2003) (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)..... | 59 |
| Tableau 23 : Volumes consommés et coûts unitaires.....   | 63 |
| Tableau 24. Taux de consultation pour cas de grippe par saison grippale – Réseau sentinelles<br>(Source : rapport technique de l'industriel).....  | 64 |
| Tableau 25. Validation externe des résultats simulés par le modèle (Source : rapport technique de<br>l'industriel, mai 2020).....  | 66 |
| Tableau 26. Résultats d'efficience de l'analyse de référence – Population de 65 ans et plus (Source :<br>rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 68 |

|  |     |
|--|-----|
| Tableau 27. Résultats d'efficience dans la population de plus de 75 ans (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 69  |
| Tableau 28. Coûts par poste – population totale (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) .....   | 69  |
| Tableau 29 : Coûts moyens par poste – Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 69  |
| Tableau 30. Coûts moyens par poste – Population de 75 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 70  |
| Tableau 31 : Résultats de santé exprimés en survie et en QALY par patient, estimés sur l'horizon temporel vie entière – Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)..... | 70  |
| Tableau 32. Résultats de santé exprimés en survie et en QALY par patient, estimés sur l'horizon temporel vie entière – Population de 75 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 70  |
| Tableau 33. Conséquences estimées sur la saison grippale modélisée- Population de 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 71  |
| Tableau 34. Conséquences estimées sur la saison grippale modélisée- Population de 75 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 71  |
| Tableau 35. Approche testée et définition des hospitalisations prises en compte dans les différents scenarii (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) .....  | 73  |
| Tableau 36. Valeurs des paramètres d'efficacité en fonction des scenarii testés (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 73  |
| Tableau 37. Résultats des analyses en scénario sur l'approche de modélisation en lien avec la définition des hospitalisations retenues (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....               | 75  |
| Tableau 38. Scénarii testant l'impact de l'efficacité vaccinale de QIV-SD et l'efficacité relative de QIV-HD (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 76  |
| Tableau 39. Résultats des scenarii testant l'impact de l'efficacité vaccinale de QIV-SD et l'efficacité relative de QIV-HD (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) .....                          | 76  |
| Tableau 40. Résultats des analyses de sensibilité sur le prix de EFLUELDA .....  | 77  |
| Tableau 41. Analyses de sensibilité déterministes (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) .....   | 78  |
| Tableau 42 : Analyse de sensibilité probabiliste – lois de probabilités (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 80  |
| Tableau 43. Estimation de la population cible (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 89  |
| Tableau 44. Taux de couverture des vaccins antigrippaux dans la population 65 ans et plus (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 89  |
| Tableau 45. Evolution annuelle de la couverture vaccinale et population rejointe correspondante (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 89  |
| Tableau 46. Vaccins à dose standard (QIV-SD) disponibles et remboursables en France (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 91  |
| Tableau 47. Part de marché dans le scénario sans EFLUELDA .....  | 92  |
| Tableau 48. Répartition des parts de marché dans le scénario avec EFLUELDA.....  | 92  |
| Tableau 49. Paramètres épidémiologiques et cliniques du modèle.....  | 94  |
| Tableau 50. Ressources consommées et coûts unitaires utilisés pour l'analyse d'impact budgétaire.....  | 96  |
| Tableau 51. Population rejointe (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 97  |
| Tableau 52. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, avec et sans EFLUELDA (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 97  |
| Tableau 53. Impact budgétaire annuel et cumulé par poste de coût (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....   | 99  |
| Tableau 54. Résultats sur le nombre d'événements, avec ou sans EFLUELDA (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 99  |
| Tableau 55. Paramètres de l'analyse de sensibilité déterministe (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....  | 100 |

Tableau 56. Résultats des analyses de sensibilité déterministe sur l'impact budgétaire (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020)..... 101

Tableau 57. Résultats des analyses en scénario sur l'impact budgétaire ..... 102

## Table des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : structure du modèle, approche 1 (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) .....  | 34 |
| Figure 2 : structure du modèle, approche 2 (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) .....  | 35 |
| Figure 2. Relation entre le prix de EFLUELDA et le RDCR .....  | 77 |
| Figure 3. Graphique de Tornado – Les dix paramètres les plus impactants (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....                            | 79 |
| Figure 4. Diagramme de nuage de points .....   | 83 |
| Figure 5. Courbe d'acceptabilité .....   | 83 |
| Figure 6. Structure du modèle d'impact budgétaire simulant un monde avec EFLUELDA à un monde sans (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020) ..... | 93 |
| Figure 7. Répartition des coûts cumulés par poste, avec ou sans EFLUELDA (Source : rapport technique de l'industriel, mai 2020).....                           | 98 |

## Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 07/05/2020) ;
- Rapport technique « EFLUELDA – Rapport technique de l'analyse d'efficience » (version 07/05/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 07/05/2020) ;
- Rapport technique « EFLUELDA – Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire » (version 07/05/2020) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version 07/05/2020)

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.
- Annexes du rapport technique de l'analyse de l'efficience.

## Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011 : HAS.

Disponible sur : [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide\\_methodo\\_vf.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

WHO. Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. September 2016. Disponible sur :

[http://www.who.int/immunization/research/development/influenza\\_maternal\\_immunization/en/index2.html](http://www.who.int/immunization/research/development/influenza_maternal_immunization/en/index2.html)

Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2018;36(23):3199-207.

Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Jama*. 1994;272(21):1661-5.

DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, *et al.* Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2014;371(7):635-45.

IQVIA. FARDOGRIP: Etude du fardeau de la grippe en France. (not published); 2019.

Pivette M, Nicolay N, de Lauzun V, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(3):340-8.

Bonmarin I, Belchior E, Levy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000-2009 period. *Vaccine*. 2015;33(9):1099-101.

Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Annex 1: EQ-5D Population Norms – National Surveys. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500354/>; Dordrecht: Springer; 2014.

Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2003;7(35):iii-iv, xi-xiii, 1-170.

Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC medicine*. 2015;13:236.

Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. 2015;33(5):734-41.

Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Kim J, Krishnan A, Greenberg DP, *et al.* Efficacy and effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination for older adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of vaccines*. 2018;17(5):435-43.

Shields GE, Elvidge J, Davies LM. A systematic review of economic evaluations of seasonal influenza vaccination for the elderly population in the European Union. *BMJ Open* 2017;7:e014847.  
doi:10.1136/bmjopen-2016-014847

Lucia Sara D'Angiolella, Alessandra Lafranconi, Paolo Angelo Cortesi, Silvia Rota, Giancarlo Cesana and Lorenzo Giovanni Mantovani. Costs and effectiveness of influenza vaccination: a systematic review. *Ann Ist Super Sanita* 2018 | Vol. 54, No. 1: 49-57

Nazila M. Dabestani, Andrew J. Leidner, Eric E. Seiber, et al. A review of the cost-effectiveness of adult influenza vaccination and other preventive services. *Preventive medicine* 126 (2019) 105734  
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2019.05.022>

~





Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

N° ISBN 978-2-11-155647-8