

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
AVIS
24 JUIN 2020

Vaccin grippal quadrivalent (inactivé, à virion fragmenté), 60 microgrammes HA / souche

EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie

Première évaluation

► **L'essentiel**

Avis favorable au remboursement dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus¹.

► **Quel progrès ?**

Pas de progrès dans la prise en charge.

► **Quelle place dans la stratégie thérapeutique ?**

En France, la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes (cf. calendrier vaccinal) :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de grossesse ;
- les personnes, à partir de l'âge de 6 mois, atteintes de maladies favorisant la survenue de complications graves de la grippe ;
- les personnes obèses ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médicosocial d'hébergement ;

¹ Pour plus de précisions, cf. page 3

- l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois ayant des facteurs de risque de grippe grave ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées ;
- les professionnels en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère, en particulier les personnels de santé et les personnels navigants.

Selon la recommandation vaccinale adoptée par le collège de la HAS le 20/05/2020 relative au Vaccin EFLUELDA² (cf. annexe), « *s'agissant d'un vaccin induisant une meilleure protection chez les personnes âgées par rapport aux vaccins trivalents dose standard, EFLUELDA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins grippaux, selon son AMM soit 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. Aucune donnée n'est disponible dans les autres populations particulières telles que les sujets immunodéprimés, ou les adultes de moins de 65 ans à risque de grippe sévère et éligible aux recommandations vaccinales* ».

Place d'EFLUELDA définie par la commission de la Transparence :

La commission considère qu'EFLUELDA, vaccin grippal quadrivalent à haute dose (60 µg), constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard disponibles.

La commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale et compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

² https://www.has-sante.fr/jcms/p_3186428/fr/place-du-vaccin-quadrivalent-haute-dose-efluelda-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-personnes-de-65-ans-et-plus

Motif de l'examen	Inscription
Indication concernée	« EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe. EFLUELDA doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »
SMR	Important
ASMR	<p>Prenant en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'immunogénicité induite par EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») non-inférieure à celle du vaccin trivalent « haute dose » commercialisé aux Etats-Unis (FLUZONE trivalent HD, non disponible en France) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant, - l'intérêt possible d'un vaccin quadrivalent à haute dose par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard considérant des résultats des études ayant démontré la supériorité clinique du vaccin trivalent à haute dose (commercialisé aux Etats-Unis) par rapport aux vaccins trivalents à dose standard chez les personnes âgées de 65 ans avec une réduction relative modeste de l'incidence des cas de grippe virologiquement confirmés (24,2% [9,7%-36,5%]) et dans une moindre mesure des hospitalisations pour grippe ou affections respiratoires ou affections cardio-vasculaires (8% à 27%) ou hospitalisations toutes causes (résultats hétérogènes), et sans impact démontré ni sur la mortalité ni sur le déclin fonctionnel, <p>mais en l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative d'EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France,</p> <p>la Commission considère qu'EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.</p>
ISP	EFLUELDA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.
Place dans la stratégie thérapeutique	<p>La Commission considère qu'EFLUELDA, vaccin grippal quadrivalent à haute dose (60 µg), constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard disponibles.</p> <p>La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.</p> <p>Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.</p>
Population cible	La population cible du vaccin EFLUELDA peut être estimée au maximum à 13,1 millions de personnes.
Recommandations	<p>La commission de la Transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière et rappelle que conformément à son AMM, ce vaccin n'est indiqué que chez les personnes âgées de 65 ans et plus.</p> <p>La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France.</p>

► **Autres demandes**

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de 65 ans et plus).

Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

02 CONTEXTE

Il s'agit d'une demande du laboratoire Sanofi Pasteur Europe pour inscrire la spécialité EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, à virion fragmenté, 60 microgrammes HA/souche) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication « Immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en 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) c'est-à-dire 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.

A noter que 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, au Canada, en Australie, au Brésil et au Royaume-Uni. Puis ce développement a été poursuivi par celui de la formulation quadrivalente (EFLUELDA).

En France, quatre autres vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière, quadrivalents, injectables, **à dose standard (15 µg d'HA par souche)**, sont autorisés pour l'immunisation active des adultes et des enfants :

- FLUARIXTETRA et VAXIGRIPTETRA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté,
- INFLUVAC TETRA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé à antigènes de surface,
- FLUCELVAX TETRA : vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires.

Aucun vaccin grippal à haute dose n'est actuellement disponible en France.

La stratégie vaccinale de prévention de la grippe consiste à protéger les populations les plus à risque de décès et de complications graves de la grippe. La vaccination est ainsi recommandée pour les populations suivantes (calendrier vaccinal 2020³) :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les personnes à risque de grippe sévère ou compliquée :
 - o les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
 - o les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, à risque en raison de maladies sous-jacentes ;
 - o les personnes obèses avec un IMC égal ou supérieur à 40 kg/m² ;
 - o les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit l'âge ;
 - o l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.
- en milieu professionnel :
 - o professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère ;
 - o personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

« EFLUELDA® est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe.

EFLUELDA® doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »

³ Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. Disponible en ligne : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2020-2.pdf

04 POSOLOGIE

« **Posologie**

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus : une dose de 0,7 ml.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité d'EFLUELDA® chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

L'administration de ce vaccin se fait de préférence par voie intramusculaire. La voie sous-cutanée peut cependant également être utilisée.

L'injection intramusculaire se fait de préférence dans la région deltoïde. Ce vaccin ne doit pas être injecté dans la fesse, ou dans des zones pouvant être le siège d'un tronc nerveux majeur.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP. »

05 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

05.1 Médicaments

Les vaccins considérés comme comparateurs cliniquement pertinents d'EFLUELDA dans son indication « 65 ans et plus » correspondent aux autres vaccins quadrivalents contre la grippe saisonnière autorisés en France dans cette population :

- FLUARIXTETRA, vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, dose standard (15 mcg d'HA par souche)^d
- VAXIGRIPTETRA vaccin grippal quadrivalent, inactivé à virion fragmenté, dose standard (15 mcg d'HA par souche)
- INFLUVAC TETRA, vaccin grippal quadrivalent, inactivé à antigènes de surface, dose standard (15 mcg d'HA par souche)
- FLUCELVAX TETRA, vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires, dose standard (15 mcg d'HA par souche)

Ces quatre vaccins sont des vaccins inactivés quadrivalents à dose standard (15 µg) et peuvent être utilisés dans cette classe d'âge indifféremment.

Aucun vaccin grippal à haute dose n'est actuellement disponible en France.

^d Non disponible lors de la campagne 2019/20

Spécialité (DCI) <i>Laboratoire</i>	CPT identique Oui/Non	Indication	Date de l'avis	SMR	ASMR	Pris en charge Oui/Non
Fluarix Tetra ⁵ (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>GlaxoSmithKline</i>	Oui	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. L'utilisation de Fluarix Tetra [®] doit se baser sur les recommandations officielles.	20/05/2015 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe, dans les populations recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique.	Oui
Influvac Tetra [®] (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) <i>Mylan Medical SAS</i>	Oui	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.	22/11/2017 (Inscription)	Important	ASMR V par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe, dans les populations recommandées.	Oui
VaxigripTetra [®] (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) <i>Sanofi Pasteur Europe</i>	Oui	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	16/05/2018 (Renouvellement de l'inscription)	Important	ASMR V par rapport aux vaccins trivalents inactivés disponibles indiqués dans la prévention de la grippe, dans les populations recommandées (avis d'inscription du 27 septembre 2017).	Oui
Flucelvax Tetra [®] (vaccin grippal quadrivalent, inactivé, préparé sur cultures cellulaires) <i>Arrow Génériques</i>	Oui	Prévention de la grippe chez l'adulte et l'enfant à partir de 9 ans. Flucelvax Tetra [®] doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.	11/12/2019 (Inscription)	Important	ASMR V chez les adultes et les enfants à partir de 9 ans pour lesquels la vaccination est recommandée, par rapport aux autres vaccins inactivés disponibles indiqués dans cette population	Procédure en cours

ASMR : Amélioration du Service Médicale Rendu ; CPT : Classe Pharmaco-Thérapeutique ; DCI : Dénomination Commune Internationale ; SMR : Service Médicale Rendu

05.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

► Conclusion

Les comparateurs cliniquement pertinents d'EFLUELDA sont les vaccins cités dans le tableau.

⁵ Non disponible lors de la campagne 2019/20 (arrêt de commercialisation déclaré sur site ANSM fin 2018)

06 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les principales données d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans la recommandation du collège de la HAS précitée, relative au vaccin quadrivalent à haute dose EFLUELDA.

Il s'agit :

- d'une étude de non-infériorité de phase III (étude pivotale QHD00013) visant à démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire (immunogénicité) induite par le **vaccin haute dose dans sa forme quadrivalente (EFLUELDA)** 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.
- des études d'immunogénicité et d'efficacité disponibles avec le **vaccin haute dose dans sa forme trivalente** (commercialisé aux Etats-Unis sous le nom FLUZONE HD) réalisées chez les personnes de plus de 65 ans et plus à savoir :
 - une étude d'immunogénicité de phase III visant à démontrer la supériorité de la réponse immunitaire par rapport à celle des vaccins trivalents à dose standard (étude FIM05);
 - une étude d'efficacité de phase IIIb (étude pivot) visant à démontrer l'efficacité sur la prévention des cas de grippe biologiquement confirmés par rapport à celle d'un vaccin trivalent à dose standard contenant soit la souche B/Yamagata (TIVc1) ou B/Victoria (TIVc2) (étude FIM12).
- des études d'impact comprenant une étude randomisée (GRC75-EXT) en maison de retraite et plusieurs études observationnelles dont des cohortes rétrospectives ont également été réalisées pour évaluer l'efficacité relative du **vaccin trivalent haute-dose** par rapport au vaccin trivalent à dose standard dans la prévention des complications associées à la grippe chez les personnes de plus de 65 ans.
- des méta-analyses portant sur l'immunogénicité et l'efficacité ont également été identifiées à l'issue de la revue de la littérature.

Enfin, les résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude (QHD00011) réalisée actuellement en Europe comparant EFLUELDA (QIV HD) à un vaccin quadrivalent à dose standard (QIV-SD) (INFLUVAC TETRA) chez les personnes de 60 ans et plus. Au total, 1 539 adultes âgés de 60 ans et plus ont été inclus en Europe au cours de la saison grippale 2019-2020.

Les résultats présentés sont issus d'une analyse intermédiaire à la date d'extraction du 7 avril 2020. Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par EFLUELDA quadrivalent à haute dose a été supérieure à celle induite par le vaccin quadrivalent à dose standard INFLUVAC TETRA en termes de MGT en anticorps (critère de jugement principal).

Les résultats de cette étude seront soumis aux autorités réglementaires européennes en vue d'étendre l'indication d'AMM (variation d'AMM) aux personnes de 60 à 64 ans.

06.1 Résumé & discussion

L'analyse des principales données d'efficacité met en évidence chez des personnes âgées de 65 ans et plus que :

► Immunogénicité de EFLUELDA

L'immunogénicité induite par EFLUELDA a été :

- non-inférieure à celle du vaccin trivalent Haute Dose (TIV-HD) commercialisé aux Etats-Unis contre les trois souches communes aux deux vaccins, en comparant la moyenne géométrique des titres en anticorps (MGT) mesurée par inhibition de l'hémagglutination (IHA) et les taux de séroconversion au 28^{ème} jour après vaccination.
- EFLUELDA a induit une réponse immunitaire supérieure par rapport au vaccin TIV-HD vis-à-vis de la souche B non contenue dans le vaccin TIV-HD.

La démonstration d'une immunogénicité statistiquement comparable entre le vaccin TIV-HD et EFLUELDA au cours de l'étude QHD00013 a permis de conclure que les résultats des essais d'efficacité clinique et d'efficacité en vie réelle du vaccin TIV-HD s'appliquent à EFLUELDA.

► **Efficacité du vaccin TIV-HD, vaccin trivalent haute dose**

Le vaccin trivalent FLUZONE Haute Dose (TIV-HD) a satisfait aux critères préétablis de supériorité d'efficacité dans la prévention des cas de grippe virologiquement confirmés par rapport à celle de du vaccin trivalent à dose standard (TIV-SD) dans un essai randomisé (étude FIM 12) réalisé sur deux saisons (2011-12 et 2012-13) auprès de 31 989 personnes âgées de ≥ 65 ans. L'efficacité relative du TIV-HD par rapport au TIV-SD a été de 24,2% [IC95 % : 9,7%-36,5%]. Ces résultats sont en outre confirmés par les résultats d'études rétrospectives (données des Centers for Medicare and Medi-caid Services (CMS) et de la Veterans Administration), ainsi que par un essai randomisé par grappes du TIV-HD par rapport au TIV-SD chez les personnes âgées en maison de retraite. Dans une méta-analyse récente⁶, la supériorité du TIV-HD vs le TIV-SD a été démontré vis-à-vis des syndromes grippaux (VE relatif = 19,5% ; IC 95% : 8,6%-29,0%) ; des hospitalisations toutes causes confondues (VE relatif = 9,1% ; IC 95% : 2,4-15,3) ; et des hospitalisations dues à la grippe (VE relatif = 17,8% ; IC95% : 8,1-26,5), à la pneumonie (VE relatif = 24,3% ; IC 95% : 13,9-33,4), et aux événements cardio-respiratoires (VE relatif = 18,2% ; IC 95% : 6,8-28,1).

Les résultats de l'étude pivot et des méta-analyses réalisées à partir des essais cliniques et d'étude d'impact réalisées sur plusieurs saisons grippales concluent donc à la supériorité du vaccin haute dose trivalent par rapport au vaccin standard en réduisant de 24% le nombre de cas de grippe confirmés virologiquement (RR= 0,76 [IC 95% : 0,65–0,90]).

L'impact sur la réduction des hospitalisations pour grippe ou affections respiratoires ou affections cardio-vasculaires est plus limité avec une réduction variant de 8% à 27% selon les études et les saisons grippales. L'impact sur les hospitalisations toutes causes n'est pas formellement démontré à ce stade compte tenu de l'hétérogénéité des résultats présentés limitant leur interprétation.

Dans aucune des études présentées, il n'a pas été démontré d'impact sur la réduction de la mortalité pour grippe ou toutes causes ni sur le déclin fonctionnel.

► **Tolérance**

Le vaccin EFLUELDA quadrivalent à haute dose présente un profil de tolérance comparable au vaccin trivalent Haute Dose (TIV-HD). La réactogénicité d'EFLUELDA est toutefois légèrement augmentée par rapport au vaccin trivalent haute dose.

La vaccination des sujets de plus de 65 ans avec ces vaccins haute dose est globalement bien tolérée malgré une réactogénicité accrue qui peut être liée à l'augmentation du volume de la dose (0,7 ml au lieu de 0,5 ml) ou à la quantité supérieure en antigènes (240 μ g d'hémagglutinine au total par dose vs 60 μ g).

Les effets indésirables tels que des réactions au site d'injection à type de douleur, des érythèmes et gonflement, des malaises sévères et myalgies sont toutefois plus fréquemment rapportés comparativement aux vaccins TIV dose standard. Ces effets sont cependant d'évolution spontanément favorable dans les 3 à 7 jours suivant la vaccination.

► **Discussion**

La commission de la Transparence regrette l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France.

Sur la base des données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact d'EFLUELDA sur la morbi-mortalité, au même titre que les autres vaccins disponibles contre la grippe.

En conséquence, EFLUELDA, au même titre que les autres vaccins disponibles contre la grippe, contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

⁶Lee 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 Rev Vaccines* 2018;17(5):435-43

<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1471989>

06.2 Programme d'études

Une étude clinique est en cours en Europe (étude QHD00011, NCT04024228⁷) afin de comparer l'immunogénicité du vaccin EFLUELDA par rapport à un vaccin grippal quadrivalent à dose standard (INFLUVAC TETRA) chez des individus âgés de 60 ans et plus.

Les résultats de cette étude seront soumis aux autorités réglementaires européennes en vue d'étendre l'indication d'AMM (variation d'AMM) aux personnes de 60 à 64 ans.

07 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Selon le calendrier vaccinal 2020³, la vaccination est recommandée chez toutes les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières suivantes :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants, atteintes des pathologies suivantes :
 - affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
 - insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
 - maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
 - dysplasies broncho-pulmonaires⁸ ;
 - mucoviscidose ;
 - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
 - insuffisances cardiaques graves ;
 - valvulopathies graves ;
 - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
 - maladies des coronaires ;
 - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
 - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
 - paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
 - néphropathies chroniques graves ;
 - syndromes néphrotiques ;
 - drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytose ;
 - diabète de type 1 et de type 2 ;
 - déficits immunitaires primitifs ou acquis (excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines) :
 - pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires ;
 - maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur ;
 - personnes infectées par le VIH quels que soient leur âge et leur statut immunovirologique ;
 - maladie hépatique chronique avec ou sans cirrhose ;

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04024228?cond=high+dose+vaccine&age=2&draw=4>

⁸ Traitées au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continus (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).

- les personnes obèses avec un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 40 kg/m², sans pathologie associée ou atteintes d'une pathologie autre que celles citées ci-dessus ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;
- l'entourage⁹ des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection de longue durée ainsi que l'entourage des personnes immunodéprimées.

En milieu professionnel : professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Selon la recommandation vaccinale² adoptée par le collège de la HAS le 20/05/2020 relative au Vaccin EFLUELDA (cf. annexe), « s'agissant d'un vaccin induisant une meilleure protection chez les personnes âgées par rapport aux vaccins trivalents dose standard, EFLUELDA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins grippaux, selon son AMM soit 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. Aucune donnée n'est disponible dans les autres populations particulières telles que les sujets immunodéprimés, ou les adultes de moins de 65 ans à risque de grippe sévère et éligible aux recommandations vaccinales ».

Place d'EFLUELDA définie par la Commission de la transparence

La Commission considère qu'EFLUELDA, vaccin grippal quadrivalent à haute dose (60 µg), constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 65 ans et plus, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard disponibles.

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques. Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Par ailleurs, les mesures barrières d'hygiène (port de masques chirurgicaux et lavage fréquent des mains) permettent de limiter le risque de transmission et de contamination, en particulier des très jeunes enfants et des personnes ayant des facteurs de risques particuliers. Ces deux mesures constituent la pierre angulaire de la prévention de la grippe.

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

08.1 Service Médical Rendu

► La grippe est une maladie virale aiguë, très contagieuse. Des complications parfois graves surviennent plus volontiers chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de plus de 65 ans.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement à visée préventive.

► Le rapport immunogénicité/effets indésirables d'EFLUELDA est important.

⁹ La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), l'assistant maternel et tous les contacts réguliers du nourrisson.

► Il existe des alternatives vaccinales pour la prévention de la grippe chez l'adulte à savoir des vaccins quadrivalents à dose standard (FLUCELVAX TETRA, FLUARIXTETRA, INFLUVAC TETRA et VAXIGRIPTETRA).

► EFLUELDA peut être utilisé selon son AMM (à partir de l'âge de 65 ans) et constitue dans cette population, au même titre que les autres vaccins quadrivalents à dose standard disponibles, un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière dont l'objectif est de réduire les formes graves et les décès.

Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- de la fréquence (2,5 millions de personnes concernées chaque année) et du profil de gravité de la grippe qui peut entraîner des complications graves et des décès en particulier chez les personnes fragilisées par des maladies sous-jacentes et/ou âgées de 65 ans et plus (près de 3 000 cas graves admis en service de réanimation pour la saison 2017-2018),
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection,
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et ses complications,
- de l'objectif d'améliorer la couverture vaccinale pour atteindre 75% minimum dans les populations ciblées par la vaccination,
- du besoin médical à étoffer l'offre afin de pouvoir assurer la vaccination saisonnière de l'ensemble des populations recommandées lors des prochaines saisons grippales,
- de l'immunogénicité induite par EFLUELDA non-inférieure à celle du vaccin trivalent « Haute Dose » commercialisé aux Etats-Unis mais non disponible en France (FLUZONE HD) contre les trois souches communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle,
- de l'impact supplémentaire possible sur la base de l'expérience clinique rapportée avec le vaccin trivalent « Haute Dose », en termes d'amélioration de l'immunogénicité et de l'efficacité vaccinale par rapport aux trivalents doses standards, chez les personnes de 65 ans et plus, mais non formellement démontré en l'absence d'étude comparative d'EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France,
- de l'impact attendu de la vaccination sur l'organisation des soins,

EFLUELDA est susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, au même titre que les autres vaccins disponibles pour prévenir la grippe. Cet impact reste dépendant d'une part de l'atteinte d'une couverture vaccinale suffisante dans les populations ciblées et d'autre part de la protection conférée par le vaccin saisonnier vis-à-vis des souches virales circulantes.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EFLUELDA est important dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans la prévention de la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus pour lesquelles la vaccination grippale est recommandée.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

08.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Prenant en compte :

- **l'immunogénicité induite par EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé « haute dose ») non-inférieure à celle du vaccin trivalent « haute dose » commercialisé aux Etats-Unis (FLUZONE trivalent HD, non disponible en France) contre les trois souches**

- communes aux deux vaccins, avec une meilleure réponse immunitaire vis-à-vis de la souche B additionnelle et un profil de tolérance satisfaisant,
- l'intérêt possible d'un vaccin quadrivalent à haute dose par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard considérant des résultats des études ayant démontré la supériorité clinique du vaccin trivalent à haute dose (commercialisé aux Etats-Unis) par rapport aux vaccins trivalents à dose standard chez les personnes âgées de 65 ans avec une réduction relative modeste de l'incidence des cas de grippe virologiquement confirmés (24,2% [9,7% - 36,5%]) et dans une moindre mesure des hospitalisations pour grippe ou affections respiratoires ou affections cardiovasculaires (8% à 27%) ou hospitalisations toutes causes (résultats hétérogènes), et sans impact démontré ni sur la mortalité ni sur le déclin fonctionnel,

mais en l'absence de donnée d'efficacité clinique comparative d'EFLUELDA par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard commercialisés en France,

la Commission considère qu'EFLUELDA (vaccin grippal quadrivalent inactivé à « haute dose ») n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V), dans l'immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus en prévention de la grippe, par rapport aux autres vaccins disponibles indiqués dans cette population.

08.3 Population cible

La population cible du vaccin EFLUELDA correspond à tous les individus âgés de 65 ans et plus, soit 13,1 millions de personnes selon les données INSEE au 1^{er} janvier 2019¹⁰.

09 AUTRES RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La commission de la transparence souligne l'intérêt de la mise à disposition d'un vaccin grippal supplémentaire afin d'étoffer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière et rappelle que conformément à son AMM, ce vaccin n'est indiqué que chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

La Commission regrette l'absence d'étude comparative par rapport aux vaccins quadrivalents à dose standard actuellement disponibles en France.

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription et d'utilisation.

► Autres demandes

La Commission rappelle que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre la grippe et les complications associées, notamment dans les populations à risques (essentiellement représentées par les personnes âgées de 65 ans et plus).

Une bonne couverture vaccinale y compris chez les soignants est indispensable.

Considérant que les enfants sont le principal vecteur du virus et des épidémies associées, la Commission sollicite la révision de la stratégie vaccinale actuelle consistant à vacciner les personnes à risque de complications.

¹⁰ INSEE. Statistiques de population au 1er janvier 2019. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1892088?sommaire=1912926> (consulté le 5 juillet 2019)
HAS - Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique
Avis version définitive modifié le 06/11/2020

Calendrier d'évaluation	Date d'examen : 13 mai 2020 Date d'adoption : 27 mai 2020 Date d'audition du laboratoire : 24 juin 2020
Parties prenantes / expertise externe	Oui <ul style="list-style-type: none"> - Opérés du cœur et malades cardiaques de Savoie (OCMCS) - ALLIANCE DU CŒUR NORD - ALLIANCE DU CŒUR PARIS - ASPIC (ASsociation pour les Patients Insuffisants Cardiaques) - CARDIO FRANCHE-COMTE - A TOUT CŒUR VENDEE - A TOUT CŒUR 49 - COORDINATION DES TRANSPLANTÉS D'ALSACE-LORRAINE (COTRAL) - Association Nationale de Défense contre l'Arthrite Rhumatoïde (ANDAR) - Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG)
Présentations concernées	<u>EFLUELDA, suspension injectable en seringue préremplie</u> 1 seringue préremplie (verre) de 0,7 ml de suspension sans aiguille (CIP : 34009 302 053 7 2) 5 seringues préremplies (verre) de 0,7 ml de suspension sans aiguille (CIP : 34009 302 053 8 9) 10 seringues préremplies (verre) de 0,7 ml de suspension sans aiguille (CIP : 34009 302 053 9 6) 1 seringue préremplie (verre) de 0,7 ml de suspension avec aiguille séparée (CIP : 34009 302 054 0 2) 5 seringues préremplies (verre) de 0,7 ml de suspension avec aiguilles séparées (CIP : 34009 302 054 1 9) 10 seringues préremplies (verre) de 0,7 ml de suspension avec aiguilles séparées (CIP : 34009 302 054 2 6)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure décentralisée) : 14 avril 2020
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicament non soumis à prescription médicale
Code ATC	J Anti-infectieux généraux à usage systémique J07 Vaccins J07B Vaccins viraux J07BB Vaccins antigrippaux J07BB02 Grippe, inactivé, fractions virales ou antigènes de surface