
RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

**Place du vaccin
quadrivalent haute
dose EFLUELDA
dans la stratégie de
vaccination contre
la grippe
saisonnière chez
les personnes de 65
ans et plus**

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

Validé par le Collège le 20 mai 2020

Table des figures

Figure 1 : Forest Plot du risque relatif combiné du TIV-HD vs TIV-SD pour les cas de grippe virologiquement confirmés 34

Figure 2 : Forest Plot des OR combinés (OR) du TIV-HD vs TIV-SD pour les critères de jugement reliés à la grippe selon les différentes études et saisons grippales, issu du modèle à effets aléatoires avec estimateurs calculés selon DerSimonian-Laird 42

Table des tableaux

Tableau 1: Méthodologie de l'étude QHD 00013..... 13

Tableau 2. Résultats de l'étude QHD 00013 : Non infériorité de EFLUELDA QIV-HD par rapport au TIV-HD1 et TIV HD-2 chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de rapport des MGT et taux de séroconversion à J 28 après la vaccination (co-critères principaux - population PP) 15

Tableau 3. Résultats de l'étude QHD 00013 : Supériorité de EFLUELDA QIV-HD par rapport au TIV-HD1 ou TIV-HD2 chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, J 28 après la vaccination (critère secondaire - population FAS) 16

Tableau 4: Méthodologie de l'étude QHD 00011..... 17

Tableau 5. Résultats issus de l'analyse intermédiaire de l'étude QHD 00011 : Supériorité de EFLUELDA QIV-HD par rapport à INFLUVAC TETRA chez l'adulte de plus de 60 ans en termes de rapport des MGT à J 28 après la vaccination (critère principal - population FAS) 18

Tableau 6: Méthodologie de l'étude FIM 05 19

Tableau 7 : Résultats de l'étude FIM 05 : Consistance des lots selon les rapports en MGT à J28 post-vaccination (population FAS)..... 21

Tableau 8 : Résultats de l'étude FIM 05 : supériorité de FLUZONE haute dose (TIV-HD) par rapport au FLUZONE dose standard (TIV-SD) chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de taux de séroconversion et de rapport des MGT à J 28 après la vaccination (critères principaux et secondaires- population FAS) 21

Tableau 9 : Méthodologie de la méta-analyse de Samson et al., 2019 (26) 22

Tableau 10 : Rapport des GMT post-vaccination pour TIV-HD vs TIV-SD pour les 3 souches vaccinales chez les adultes de plus de 65 ans 24

Tableau 11: Méthodologie de l'étude FIM 12 26

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des participants de l'étude FIM 12 – population FAS – Rapport d'étude clinique FIM 12 27

Tableau 13 : Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV SD pour la prévention des cas de grippe virologiquement confirmés, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – Population PP – Rapport d'étude clinique FIM 12 29

Tableau 14 : Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV SD pour la prévention des cas de grippe selon les définitions et souches considérées – Population PP – Rapport d'étude clinique FIM 12	30
Tableau 15 : Efficacité vaccinale relative de TIV-HD par rapport à TIV-SD pour la prévention des cas de grippe virologiquement confirmés, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – Population FAS – (36)	32
Tableau 16 : Méthodologie de la méta-analyse de Wilkinson et al. (37)	33
Tableau 17: Méthodologie de l'étude d'impact de Gravenstein (18, 39)	35
Tableau 18: Résultats d'efficacité du vaccin TIV-HD vs TIV-SD	37
Tableau 19 : Résumé des études en vie réelle comparant TIV-HD à TIV-SD chez des adultes de 65 ans et plus.....	39
Tableau 20 : Méthodologie de la méta-analyse de Lee et al. (42)	40
Tableau 21 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse de Lee et al. 2018 (42)	41
Tableau 22 : Efficacité/impact relatif poolé du vaccin TIV HD vs. TIV-SD vis-à-vis des critères de jugement reliés à la grippe	43
Tableau 23. Analyses économiques du vaccin trivalent à haute dose et d'autres vaccins contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées	54
Tableau 24 : Recommandations à l'étranger pour le vaccin quadrivalent haute-dose :	57
Tableau 25 : Recommandations à l'étranger pour le vaccin trivalent haute-dose :	58

Descriptif de la publication

Titre	Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique
Méthode de travail	Procédure AVIVAC, pas de groupe de travail
Objectif(s)	Définir la place du vaccin EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Laura ZANETTI
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Maud LEFEVRE
Auteurs	Laura ZANETTI, Dominic THORRINGTON
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 20 mai 2020
Actualisation	
Autres formats	

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

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2020 – ISBN : 978-2-11-155631-7

Sommaire

Introduction	7
1. Données épidémiologiques en France	9
1.1. Fardeau de la grippe en France	9
1.2. Couverture vaccinale actuelle	9
1.3. Acceptabilité de la vaccination grippe	10
1.3.1. Population générale	10
1.3.2. Professionnels de santé	10
2. Problématique de la vaccination des personnes âgées	11
3. Données disponibles	12
3.1. Immunogénicité	12
3.1.1. Essai d'immunogénicité EFLUELDA dans sa forme quadrivalente (QIV-HD) vs FLUZONE (TIV-HD) étude QHD 00013 (15)	13
3.1.2. Essai d'immunogénicité EFLUELDA quadrivalent (QIV-HD) vs INFLUVAC TETRA (QIV-SD) étude QHD 00011	17
3.1.3. Essai d'immunogénicité FLUZONE (TIV-HD) étude FIM 05 (16)	19
3.1.4. Méta-analyse des données d'immunogénicité (26)	22
3.1.5. Persistance des anticorps vaccinaux	25
3.2. Efficacité clinique	25
3.2.1. Essai pivot d'efficacité clinique TIV-HD vs TIV-SD : étude FIM 12 (17)	25
3.2.2. Méta-analyse de Wilkinson et al. (37)	33
3.3. Impact	34
3.3.1. Essai pragmatique en EHPAD de Gravenstein et al. (18, 38)	34
3.3.2. Études observationnelles d'efficacité en vie réelle TIV-HD vs TIV-SD	38
3.3.3. Méta-analyse de Lee <i>et al.</i> (42)	40
4. Tolérance	45
4.1. Données cliniques	45
4.2. Données complémentaires	47
4.2.1. Données post-commercialisation :	47
4.2.2. RCP :	47
4.2.3. Plan de gestion des risques (PGR) :	48
5. Efficience	49
5.1. Modèles coût-utilité	49
5.2. Résultats d'autres études comparant les coûts et les QALYs	50
5.3. Résultats des études coûts-bénéfice	51

6. Recommandations internationales	57
7. Recommandations	61
Références bibliographiques	63
Abréviations et acronymes	67

Introduction

Le vaccin grippe EFLUEDA haute dose

Le vaccin contre le grippe saisonnière haute dose EFLUEDA a été développé uniquement chez les personnes de 65 ans et plus. Il s'agit d'un vaccin contre la grippe saisonnière, quadrivalent, inactivé, injectable à antigène de surface, contenant quatre souches de virus grippal : deux de type A (H1N1 et H3N2) et deux de type B (appartenant aux lignées Yamagata et Victoria). EFLUEDA est produit sur œufs embryonnés.

Il se distingue des vaccins standards par sa composition 4 fois plus dosé en antigènes puisqu'il contient 60 µg d'hémagglutinine par souche vaccinale au lieu de 15 µg pour les vaccins standard. Les vaccins standard procurent une réponse immunitaire sous-optimale chez les personnes âgées de 65 ans et plus comparée à celle observée chez les adultes jeunes.

Ce vaccin était déjà commercialisé dans sa forme trivalente à l'étranger sous le nom de FLUZONE HD et est recommandé aux Etats-Unis depuis 2010 (AMM obtenue en 2009), au Canada, en Australie et au Brésil. En Europe, il est par ailleurs recommandé au Royaume-Uni depuis 2019 (AMM nationale).

Le vaccin EFLUEDA (laboratoire Sanofi Pasteur) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en Europe (procédure décentralisée) et en France le 14 avril 2020 dans l'indication « immunisation active des personnes âgées de 65 ans et plus pour la prévention de la grippe ».

En France, le laboratoire Sanofi Pasteur revendique une recommandation préférentielle du vaccin grippe haute dose (60 µg) par rapport aux vaccins grippaux inactivés dose standard (15µg) chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

La stratégie vaccinale actuelle contre la grippe saisonnière

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 grâce à la vaccination (1) :

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

- du personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

À ce jour, les recommandations vaccinales ne font pas de distinction parmi les différents vaccins inactivés disponibles.

Les vaccins contre la grippe saisonnière, quadrivalents, injectables actuellement autorisés en France pour l'immunisation active des adultes et des enfants sont les suivants :

1. Trois vaccins fabriqués sur œufs embryonnés de poules :
 - les vaccins FLUARIXTETRA (laboratoire GSK) et VAXIGRIPTETRA (laboratoire Sanofi Pasteur Europe), à partir de l'âge de 6 mois,
 - le vaccin INFLUVAC TETRA (laboratoire Mylan Medical SAS), à partir de l'âge de 3 ans.

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 réassortiments génétiques des souches grippales pouvant conduire à une inadéquation entre les souches vaccinales et les souches circulantes de la grippe.

2. Un autre vaccin est produit sur culture cellulaire :
 - le vaccin FLUCELVAC TETRA (laboratoire Arrow), à partir de l'âge de 9 ans qui sera disponible lors de la prochaine saison grippale.

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).

En outre, il présente un intérêt en termes de sécurisation de la production (production indépendante de la disponibilité des œufs embryonnés et dont la stabilité génétique des souches grippales pourrait être améliorée).

1. Données épidémiologiques en France

1.1. Fardeau de la grippe en France

En France métropolitaine et dans les départements et territoires d'outre-mer, l'impact sanitaire de la grippe saisonnière, bien que fluctuant chaque année selon l'intensité et la durée de l'épidémie ou selon la virulence de la ou les souches circulantes, est important.

Au cours des trois dernières saisons grippales, le nombre de décès attribuables en France métropolitaine varie entre 8 100 en 2017-2018 et 14 500 en 2016-2017 décès attribuables à la grippe. La très grande majorité de ces décès sont rapportés chez les personnes de 65 ans et plus (2).

Au cours des cinq dernières saisons, le taux moyen d'hospitalisation pour la grippe a varié de 13/100 000 en 2013-2014 à 46/100 000 en 2016-2017. Globalement, les taux d'hospitalisation les plus élevés ont été observés chez les plus de 80 ans avec en moyenne 134 hospitalisations pour 100 000 habitants par saison, suivi du groupe d'âge des 60-79 ans (36/100 000).

Dans le groupe d'âge des plus de 80 ans, le taux d'hospitalisation le plus élevé a été observé durant les deux saisons 2014-2015 et 2016-2017, dominées par le virus A(H3N2). Les plus jeunes ont été touchés en 2015-2016, dominés par le virus B/Victoria.

La proportion des hospitalisations dues à la grippe avec admission en soins intensifs était de 10 %, et était plus élevée dans le groupe d'âge des 40-79 ans (19%) comparé aux autres groupes d'âge et particulièrement chez les plus de 80 ans (6%). La proportion d'hospitalisations avec un diagnostic de grippe sévère augmente avec l'âge, de 4% chez les moins de 20 ans à 48% dans le groupe des plus de 80 ans. En considérant toutes les hospitalisations avec un diagnostic de grippe, la proportion de décès augmente avec l'âge, passant de 0,5% dans la tranche d'âge des moins de 20 ans à 10% dans la tranche d'âge des plus de 80 ans (3).

Ainsi, le fardeau de la grippe dans la population âgée est important en termes de mortalité qu'elle soit directe (syndrome de détresse respiratoire aigüe) ou indirecte (surinfection bactérienne, décompensation de comorbidités) mais également en termes de morbidité et de dépendance fonctionnelle.

1.2. Couverture vaccinale actuelle

D'après les données Datamart Consommation Inter-Régimes (base DCIR, issue du [Système National des Données de Santé](#) (SNDS)), la couverture vaccinale globale des sujets à risque de forme grave de grippe était de 46,8% pour la saison 2018-2019.

Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, la couverture vaccinale antigrippale a diminué de manière importante depuis l'épisode de grippe pandémique A(H1N1) passant de 63,9 % en 2009-2010 à 48,5 % en 2014-2015 puis est restée stable autour de 50% entre 2014 et 2018 (4) (source Santé publique France, site <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/donnees/#tabs> consulté le 6/05).

En 2018-2019, la couverture vaccinale antigrippale estimée était de 51,0% parmi les personnes âgées de 65 ans et plus.

Chez les personnes de moins de 65 ans atteintes d'une affection longue durée (ALD) ciblées par les recommandations de vaccination antigrippale ou souffrant d'asthme ou de BPCO, la couverture vaccinale estimée était beaucoup plus basse (29,2%).

La couverture vaccinale des personnes à risque en France reste toujours éloignée de l'objectif de 75% fixé par l'Organisation Mondiale de la santé.

Dans les collectivités de personnes âgées, la couverture vaccinale des résidents est très hétérogène mais apparaît élevée (74 % [IC 95 % 63,4 - 81,5] en 2009-2010) (5) tandis que celle du personnel demeure très insuffisante malgré la légère hausse constatée cette année par rapport aux saisons précédentes. Dans la dernière enquête sur la couverture vaccinale des professionnels de santé réalisée par Santé publique France en collaboration avec le REPIAS Nouvelle Aquitaine, la couverture vaccinale contre la grippe (tous professionnels de santé confondus) pour la saison 2018-2019 dans les établissements de santé est de 34,8 % [IC 95% : 32,4 à 37,4] et dans les établissements d'accueil pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) de 31,9 % [IC 95% : 29,7 à 34,1] (6).

1.3. Acceptabilité de la vaccination grippe

1.3.1. Population générale

En France, selon les données du Baromètre santé, la vaccination contre la grippe est marquée par une forte hésitation vaccinale particulièrement marqué depuis 2009 et la polémique H1N1 (7).

La vaccination contre la grippe saisonnière est la vaccination qui recueille le plus d'opinions défavorables en 2017 (14,1% de l'ensemble des personnes interrogées âgées de 18 à 75 ans) devant la vaccination contre l'hépatite B (11,2%) et la vaccination contre les infections à papillomavirus humains (4,9%) (source Baromètre Santé. Santé publique France (8) <https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination-en-France> consulté le 06/05/2020). Les réticences vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière s'expriment plus chez les adultes de 25-49 ans.

Selon une enquête réalisée dans le cadre du Baromètre santé 2016, les perceptions de 2 418 personnes âgées de 65 à 75 ans sur la grippe saisonnière (gravité et fréquence) et son vaccin (efficacité, effets secondaires graves) ont été explorées, ainsi que l'association de ces perceptions avec leur pratique de cette vaccination lors de l'hiver 2015-2016 (9).

En 2016, 45,9% des 65-75 ans déclaraient s'être fait vacciner contre la grippe lors de l'hiver 2015-2016. Ils considéraient la grippe comme grave (81,3%) et fréquente (92,1%). Le vaccin est efficace pour 64,3% des personnes interrogées, mais près de la moitié (46,9%) pensaient qu'il peut provoquer des effets secondaires graves. La perception de l'efficacité du vaccin (ratio de prévalence, PR=5,28, IC95% [3,92-7,10]) et, à l'inverse, la perception d'effets indésirables graves (PR=0,69 [0,62-0,77]) sont fortement liées à la pratique de la vaccination contre la grippe.

La perception de l'efficacité du vaccin est le facteur qui influence le plus fortement le geste vaccinal : la probabilité de s'être fait vacciner est 5 fois plus importante chez les 65-75 ans déclarant que le vaccin est efficace.

1.3.2. Professionnels de santé

Dans la dernière enquête sur la couverture vaccinale des professionnels de santé, les professionnels non vaccinés lors de la saison 2018-2019 ont été interrogés sur les raisons principales de non-vaccination contre la grippe. Le plus souvent, ils ont mis en avant un « doute de l'efficacité du vaccin antigrippal » (50,3% [37,8-52,8]) et une « crainte des effets secondaires du vaccin anti-grippal » (40,1% [37,0-43,4]) (6).

2. Problématique de la vaccination des personnes âgées

Le risque infectieux et le risque d'infections graves augmente avec l'âge. Les raisons de cette susceptibilité accrue des personnes âgées incluent l'immunosénescence, diverses altérations anatomiques et physiologiques liées au vieillissement, mais aussi la malnutrition et les comorbidités plus fréquentes chez les personnes âgées.

L'immunosénescence traduit le déclin de la fonction immunitaire en raison des altérations accumulées au cours du vieillissement. Les réponses immunitaires innées et adaptatives sont concernées par ce phénomène qui conduisent notamment à :

- une capacité altérée du système immunitaire à reconnaître les agents pathogènes (10) ;
- une susceptibilité accrue aux infections (11), qui s'explique également par différentes altérations anatomiques et physiologiques liées au vieillissement, la dénutrition et les comorbidités ;
- une efficacité réduite des vaccins dans cette population (11, 12).

Dans le cas de la grippe, l'efficacité réelle du vaccin dépend de nombreux facteurs, qui peuvent être liés au vaccin lui-même, aux souches de virus circulantes lors de la saison hivernale, une plus ou moins bonne adéquation avec celles présentes dans le vaccin, et à la virulence des souches A(H3N2) et à l'individu en fonction de son âge et de son état de santé général (12, 13).

En France, l'efficacité du vaccin grippal contre les décès attribuables à la grippe chez les plus de 65 ans a été estimé à 35% [IC 95%: 6 – 55 %].sur la période 2000-2009 (14).

Cette diminution de l'efficacité vaccinale dans la population âgée est particulièrement problématique dans la mesure où il s'agit de la population pour laquelle le fardeau de la grippe est le plus important puisqu'elle est concernée par environ la moitié des hospitalisations pour grippe, près de 90 % des décès liés à la grippe, et par des hospitalisations longues et parfois multiples marquées également par des décompensations de comorbidités pouvant accélérer l'entrée en dépendance.

3. Données disponibles

Le développement clinique du vaccin quadrivalent injectable haute dose 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 (15).
- 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 :
 - ➔ 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) (16) ;
 - ➔ 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) (17)

Des études d'impact comprenant une étude randomisée (GRC75-EXT) en maison de retraite (18) et plusieurs études observationnelles dont des cohortes rétrospectives (19-24) 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 associée à la grippe chez les personnes de plus de 65 ans.

Enfin, des méta-analyses portant sur l'immunogénicité et l'efficacité ont également été identifiées à l'issue de la revue de la littérature.

Les résultats de ces dernières études bien que non pris en compte par l'agence européenne du médicament (EMA) dans le cadre de l'AMM de EFLUELDA (QIV HD) sont intégrés dans le présent rapport.

Les résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude (QHD00011) menée actuellement en Europe comparant EFLUELDA (QIV HD) à un vaccin quadrivalent (QIV-SD) à dose standard chez les personnes de plus de 60 ans sont décrits. Les résultats définitifs sont attendus pour novembre 2020.

3.1. Immunogénicité

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

Études d'immunogénicité

Pour rappel, aucun corrélat de protection n'est établi pour la grippe.

3.1.1. Essai d'immunogénicité EFLUELDA dans sa forme quadrivalente (QIV-HD) vs FLUZONE (TIV-HD) étude QHD 00013 (15)

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la non-infériorité du vaccin tétravalent haute dose EFLUELDA (QIV-HD) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) post-vaccination vis-à-vis des souches communes comparativement au vaccin grippal trivalent haute dose (FLUZONE HD, TIV-HD1), incluant une souche B de la lignée Victoria (souche B/Brisbane/60/2008), et au vaccin grippal trivalent haute dose (TIV-HD2, vaccin expérimental) incluant une souche B de la lignée Yamagata (souche B/Phuket/3073/2013), chez les adultes de plus de 65 ans.

Tableau 1: Méthodologie de l'étude QHD 00013

Étude QHD 00013	
Type d'étude	Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (35 centres aux Etats-Unis), randomisée, en double aveugle versus comparateur actif
Schéma d'étude	<p>Étude de non-infériorité par rapport aux vaccins trivalents haute dose (TIV-HD1 et TIV-HD2) chez des sujets adultes de plus de 65 ans.</p> <p>Les sujets étaient randomisés de façon stratifiée par site selon un ratio 4 :1 :1 pour recevoir une dose de 0,7 mL de QIV-HD 60 µg ou une dose de TIV-HD1 60 µg (FLUZONE HD commercialisé) ou TIV-HD2 60 µg (vaccin expérimental) en intramusculaire (à J0).</p> <p>Un échantillon sanguin était prélevé en pré-vaccination à J0 puis un second à J28.</p> <p>La durée de suivi était de 6 mois (J181).</p>
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion : homme ou femme âgés de 65 ans ou plus.</p> <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie chronique ou aiguë pouvant interférer avec la participation à l'étude selon l'investigateur ; - antécédent personnel ou familial de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - immunodéficience acquise et traitement immunosuppresseur ; - thrombocytopénie ; - hypersensibilité à un des composants du vaccin ou antécédent de réaction sévère mettant en jeu le pronostic vital lors d'une précédente vaccination.
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - non-infériorité de QIV-HD par rapport aux deux vaccins TIV-HD1 et TIV-HD2 (poolée pour la souche A) évaluée par le rapport de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 4 semaines après la vaccination (J 28) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales ; - non-infériorité de QIVc par rapport aux deux TIV-HD1 et TIV-HD2, évaluée par la différence entre les taux de séroconversion* vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. <p>* séroconversion : Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 1 : 40. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination ≥ 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4.</p> <p>La marge de non-infériorité retenue était de 1,5 pour le rapport des titres et de 10% pour le taux de séroconversion (selon les recommandations de la Food and Drugs Administration pour la mise sur le marché des vaccins grippaux).</p> <p>La non-infériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères primaires étaient atteints et pour chacune des souches.</p>

Étude QHD 00013	
	<p>Principaux objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supériorité de QIV-HD par rapport au vaccin TIV-HD ne contenant pas la souche B correspondante évaluée par le rapport de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 4 semaines après la vaccination (J 28) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales ; vis à vis de chacune des 4 souches vaccinales ; - supériorité de QIVc par rapport aux deux TIV-HD1 et TIV-HD2, évaluée par la différence entre les taux de séroconversion* vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales. <p>La supériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères secondaires étaient atteints et pour chacune des souches B.</p>
Populations d'analyse	<ul style="list-style-type: none"> - Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels les données d'immunogénicité post-vaccination étaient disponibles pour au moins une souche. - Population PP (per protocol) : sujets de la population FAS sans déviation majeure au protocole. <p>Les analyses de non-infériorité étaient évaluées dans la population PP. Les critères secondaires étaient analysés dans la population FAS.</p>
Analyses statistiques	<p>Les IC 95% pour les MGTs ont été calculés par approximation normale de la transformation logarithmique (log 10) des titres en anticorps et selon la méthode du score de Wilson sans correction de la continuité pour les taux de séroconversion. La non-infériorité a été testée en utilisant un modèle d'analyse des covariances (ANCOVA) avec comme co-variable d'ajustement les titres en HA à J0. La supériorité a été testée avec un test unilatéral et une erreur de type 1 de 0,025.</p> <p>L'analyse statistique n'a toutefois pas prise en compte la multiplicité des tests (consommation du risque alpha) et aucune analyse hiérarchique n'a été réalisée.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 2656 sujets au total, pour démontrer la non-infériorité de QIV-HD versus TIV-HD1 et TIV-HD2 sur les deux co-critères vis-à-vis des 4 souches vaccinales avec les hypothèses d'un écart-type de 0,63 pour les MGTs pour les 2 souches A et de 0,55 pour les MGTs des 2 souches B, un taux de séroconversion attendu de 45% pour A/H1N1, de 70 % pour A/H3N2 et de 40 % pour les 2 souches B, d'un taux d'attrition de 8% et une puissance globale de 90%.</p>

Résultats

Au total, 2 670 adultes âgés de plus de 65 ans ont été inclus dans 35 centres aux Etats-Unis au cours de la saison grippale 2017-2018. Parmi eux, 2 654 sujets ont terminé l'étude : 1 767 dans le groupe QIV-HD, 440 dans le groupe TIV-HD1 et 447 dans le groupe TIV-HD2.

La population FAS comprenait 2 648 personnes (99,2%) et la population PP 2 533 personnes (94,9%).

Co-critères primaires :

Tableau 2. Résultats de l'étude QHD 00013 : Non infériorité de EFLUELDA QIV-HD par rapport au TIV-HD1 et TIV HD-2 chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de rapport des MGT et taux de séroconversion à J 28 après la vaccination (co-critères principaux - population PP)

		QIV-HD	TIV-HD1 ou TIV-HD2 ou TIV-HD combiné*	Rapport des MGT (IC 95 %)	Différence entre les groupes vaccinés (IC 95 %)
A/Michi-gan/45/2015 (H1N1)	MGT (IC 95 %)	312 (292; 332)	374 (341; 411)	0,83 (0,744; 0,932)	-
	Taux de séro-conversion % (IC 95 %)	50,4 (48,0; 52,8)	53,7 (50,2; 57,1)	-	-3,27 (- 7,37 ; 0,86)
A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)	MGT (IC 95 %)	563 (525; 603)	594 (540; 653)	0,95 (0,842; 1,066)	-
	Taux de séro-conversion % (IC 95 %)	49,8 (47,3; 52,2)	50,5 (47,1; 53,9)	-	-0,71 (- 4,83 ; 3,42)
B/Bris-bane/60/2008 (B1)	MGT (IC 95 %)	516 (488; 545)	476 (426; 532)	1,08 (0,958; 1,224)	-
	Taux de séro-conversion % (IC 95 %)	36,5 (34,2; 38,9)	39,0 (34,3; 43,8)	-	-2,41 (- 7,66 ; 2,70)
B/Phu-keet/3073/2013 (B2)	MGT (IC 95 %)	578 (547; 612)	580 (519; 649)	1 (0,881; 1,129)	-
	Taux de séro-conversion % (IC 95 %)	46,6 (44,2; 49,0)	48,4 (43,5; 53,2)	-	-1,75 (- 7,04 ; 3,53)

* La non infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral du ratio des MGT entre les groupes était > 1/1,5 soit 0,667 pour chacune des 4 souches **et** si la borne inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence des taux de séroconversion entre les groupes était > -10 % pour chacune des 4 souches virales.

** la non-inferiorité du vaccin QIV-HD est comparée aux données poolées des 2 vaccins TIV-HD1 et TIV-HD2 pour les 2 souches A et au vaccin TIV-HD1 pour la souche B1 et au vaccin TIV-HD2 pour la souche B2.

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par EFLUELDA quadrivalent haute dose a été non-inférieure à celle induite par les vaccins trivalents haute-dose en termes de MGT en anticorps et de taux de séroconversion (Tableau 2). Les résultats ont été cohérents dans les différentes populations d'analyse prévues par le protocole.

Tableau 3. Résultats de l'étude QHD 00013 : Supériorité de EFLUELDA QIV-HD par rapport au TIV-HD1 ou TIV-HD2 chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de MGT et taux de séroconversion, J 28 après la vaccination (critère secondaire - population FAS)

Lignée B	QIV-HD	TIV-HD	QIV-HD vs TIV-HD1 ou 2** (IC95%*)
	MGT		Ratio des MGT
B/Brisbane (B1)	515	253	2,03 (1,802 ; 2,288)
B/Phuket (B2)	573	280	2,04 (1,804 ; 2,315)
	Taux de séroconversion		Différence des taux de séroconversion
B/Brisbane	36,3%	15,5%	20,78 % (16,50 ; 24,61)
B/Phuket	46,7%	17,4%	29,27 % (24,78 ; 33,29)

* La supériorité était démontrée si la borne inférieure de l'IC95% bilatéral était > 1,5 pour le ratio des MGT et > 10% pour la différence des taux de séroconversion pour les 2 souches B.

** la supériorité du vaccin QIV-HD est comparée au vaccin TIV-HD 2 pour la souche B1 et au TIV-HD1 pour la souche B2.

Par ailleurs, EFLUELDA quadrivalent haute dose a induit une réponse immunitaire supérieure à celle induite par les vaccins trivalents haute dose pour la souche B additionnelle non incluse dans le vaccin trivalent (Tableau 3).

Des analyses en sous-groupes, selon l'âge (sujets âgés de plus de 75 ans), selon le sexe, l'origine ethnique, le statut vaccinal antérieur, et la séropositivité à l'inclusion ont également été réalisées.

Les taux de séroconversion et les ratio de GMT observés après vaccination par QIV-HD et TIV-HD ont été similaires dans les différents sous-groupes pour l'ensemble des souches vaccinales.

Toutefois, les MGT à J 28 tendaient à être inférieurs à ceux observés chez les sujets entre 65 et 75 ans pour l'ensemble des souches vaccinales à l'exception des souches B. Ces différences n'étaient cependant pas statistiquement significatives.

Étude d'immuno-bridging (25)

Les résultats de cette étude d'immunogénicité menée avec le vaccin Haute dose quadrivalent ont été utilisés auprès des agences réglementaires pour démontrer l'efficacité du vaccin haute dose quadrivalent à partir des études cliniques menées avec le vaccin haute dose trivalent.

Ainsi, les résultats d'efficacité présentés pour le vaccin haute dose trivalent concernant les souches contenues dans ce vaccin sont extrapolables au vaccin haute dose quadrivalent.

3.1.2. Essai d'immunogénicité EFLUELDA quadrivalent (QIV-HD) vs INFLUVAC TETRA (QIV-SD) étude QHD 00011

L'objectif principal de cette étude est de démontrer la supériorité du vaccin tétravalent haute dose EFLUELDA (QIV-HD) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) post-vaccination vis-à-vis des 4 souches vaccinales comparativement au vaccin grippal quadrivalent (INFLUVAC TETRA) chez les adultes de plus de 60 ans (source : résultats clés de l'étude QHD 00011- rapport intermédiaire soumis par le laboratoire Sanofi Pasteur).

Tableau 4: Méthodologie de l'étude QHD 00011

Étude QHD 00011	
Type d'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique (17 centres dans 6 pays européens incluant l'Allemagne, Belgique, France, Italie, Pays-Bas et Pologne), randomisée, en double aveugle modifiée versus comparateur actif
Schéma d'étude	Étude de supériorité par rapport à un vaccin quadrivalent à dose standard (QIV-SD, vaccin InfluvacTetra®) chez des sujets adultes de 60 ans à 64 ans et de 65 ans et plus. Les modalités de randomisation ne sont pas détaillées. Un échantillon sanguin était prélevé en pré-vaccination à J0 puis un second à J28. La durée de suivi était de 6 mois (J181).
Critères d'inclusion	Les critères d'inclusion ne sont pas détaillés dans le rapport soumis. Les sujets étaient âgés de 60 ans et plus et en bonne santé.
Objectifs	Principal : - supériorité de QIV-HD par rapport au QIV-SD évaluée par le rapport de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 4 semaines après la vaccination (J 28) vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales pour chacun des groupes d'âge ; La supériorité était considérée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de la différence du rapport de la MGT post-vaccination entre le groupe QIV-HD et le groupe QIV-SD groups est > 1 pour les 4 souches dans chacun des groupes d'âge. Principaux objectifs secondaires : - supériorité de QIV-HD par rapport au QIV-SD, évaluée par la différence entre les taux de séroconversion* vis-à-vis de chacune des 4 souches vaccinales dans chacun des groupes d'âge. * séroconversion : Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est ≥ 1 : 40. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination ≥ 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4. - tolérance du vaccin pour chacun des groupes d'âge.
Populations d'analyse	- Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels les données d'immunogénicité post-vaccination étaient disponibles pour au moins une souche. - Population PP (per protocol) : sujets de la population FAS sans déviation majeure au protocole. Les analyses de supériorité étaient évaluées dans la population FAS et PP.
Analyses statistiques	Les analyses statistiques ne sont pas détaillées dans le rapport soumis.
Calcul du nombre de sujets nécessaires	Le calcul du nombre de sujets nécessaires n'est pas détaillé dans le rapport soumis.

Résultats

Cette étude est en cours dans le cadre du suivi de tolérance de 6 mois.

Les résultats présentés ci-dessous sont issus d'une analyse intermédiaire à la date d'extraction du 7 avril 2020.

Au total, 1 539 adultes âgés de plus de 60 ans ont été inclus en Europe au cours de la saison grippale 2019-2020.

La population FAS comprenait 1527 personnes (99,2 %) et la population PP 1435 personnes (93,2 %) pour cette analyse.

Critères primaires :

Tableau 5. Résultats issus de l'analyse intermédiaire de l'étude QHD 00011 : Supériorité de EFLUELDA QIV-HD par rapport à INFLUVAC TETRA chez l'adulte de plus de 60 ans en termes de rapport des MGT à J 28 après la vaccination (critère principal - population FAS)

						QIV-HD/QIV-HD
Age	Vaccin	Anti-gène/souche	N	MGT (IC 95%)	Taux de séroconversion % (IC 95 %)	Ratio MGT (IC 95%)
60 à 64 ans	QIV-HD	A/H1N1	377	471 (416 ; 533)	66.5 (61.5 ; 71.2)	-
		A/ H3N2	376	303 (262 ; 350)	89.4 (85.8 ; 92.3)	-
		B1	377	497 (450 ; 548)	68.2 (63.2 ; 72.8)	-
		B2	377	766 (690 ; 849)	70.6 (65.7 ; 75.1)	-
	QIV-SD	A/H1N1	377	248 (217 ; 283)	41.4 (36.4 ; 46.5)	1,90 (1,58 ; 2,28)
		A/ H3N2	377	178 (154 ; 206)	76.7 (72.1 ; 80.8)	1,70 (1,38 ; 2,08)
		B1	377	330 (297 ; 367)	47.7 (42.6 ; 52.9)	1,51 (1,30 ; 1,74)
		B2	377	433 (391 ; 480)	48.5 (43.4 ; 53.7)	1,77 (1,53 ; 2,04)
≥65 ans	QIV-HD	A/H1N1	392	286 (250 ; 326)	57.9 (52.8 ; 62.8)	-
		A/ H3N2	392	324 (281 ; 374)	87.0 (83.2 ; 90.1)	-
		B1	392	405 (366 ; 447)	56.9 (51.8 ; 61.9)	-
		B2	392	536 (485 ; 592)	55.2 (50.1 ; 60.2)	-
	QIV-SD	A/H1N1	381	162 (139 ; 190)	37.0 (32.1 ; 42.1)	1,76 (1,44 ; 2,15)
		A/ H3N2	381	151 (129 ; 176)	71.8 (67.0 ; 76.3)	2,15 (1,74 ; 2,65)
		B1	381	262 (236 ; 291)	34.7 (30.0 ; 39.8)	1,55 (1,34 ; 1,79)
		B2	381	305 (274 ; 340)	34.7 (30.0 ; 39.8)	1,76 (1,52 ; 2,03)

* La supériorité était conclue si la borne inférieure de l'IC95% bilatéral du ratio des MGT entre les groupes était > 1

Pour chacune des 4 souches virales, la réponse immunitaire induite par EFLUELDA quadrivalent haute dose a été supérieure à celle induite par le vaccin quadrivalent dose standard INFLUVAC TETRA en termes de MGT en anticorps (Tableau 2). Les différences des taux de séroconversion ne sont pas présentées dans le rapport intermédiaire soumis.

Le rapport final de cette étude sera disponible en novembre 2020. Ils seront soumis à l'EMA en vue d'étendre l'indication d'AMM (variation d'AMM) aux personnes de 60 à 64 ans en juillet 2020.

3.1.3. Essai d'immunogénicité FLUZONE (TIV-HD) étude FIM 05 (16)

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du vaccin trivalent haute dose FLUZONE (TIV-HD) en termes de moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) post-vaccination comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (FLUZONE TIV-SD) commercialisé lors de la saison 2006-2007 aux Etats-Unis, incluant une souche A H1N1 (souche A/New Caledonia/20/99/IVR-116) et une souche A H3N2 (A/Wisconsin/67/2005/X-161 et une souche B de la lignée Victoria (B/Malaysia/2506/04), chez les adultes de plus de 65 ans.

Tableau 6: Méthodologie de l'étude FIM 05

Étude FIM 05	
Type d'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle versus comparateur actif
Schéma d'étude	<p>Étude de supériorité de 3 lots de vaccins trivalents haute dose (TIV-HD) par rapport à un vaccin trivalent dose standard (TIV-SD) chez des sujets adultes de plus de 65 ans.</p> <p>Les sujets étaient randomisés de façon stratifiée par site selon un ratio 2 :1 pour recevoir une dose de 0,7 mL de TIV-HD 60 µg (FLUZONE HD) ou une dose de 0,5 mL de TIV-SD 15 µg (FLUZONE commercialisé lors de la saison 2006-2007) en intramusculaire (à J0). Les sujets randomisés dans le bras haute dose étaient ensuite randomisée pour recevoir un des 3 lots de vaccins.</p> <p>Un échantillon sanguin était prélevé en pré-vaccination à J0 puis un second à J28.</p> <p>La durée de suivi était de 6 mois (J 181).</p>
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion : homme ou femme âgés de 65 ans ou plus médicalement équilibrés c'est-à-dire susceptibles de présenter une ou plusieurs maladies chroniques mais dont les symptômes sont contrôlés.</p> <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - maladie aiguë (fièvre ou maladie respiratoire infectieuse) sauf en cas de report de la vaccination à la disparition des symptômes ; - antécédent personnel ou familial de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - tumeurs solides ou hématologiques à l'exception du cancer de la peau localisé et de la prostate ; - immunodéficience acquise ou congénitale ou traitement immunosuppresseur dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - traitement par corticothérapie systémique ; - thrombocytopénie ; - hypersensibilité à un des composants du vaccin ou antécédent de réaction sévère mettant en jeu le pronostic vital lors d'une précédente vaccination avec un vaccin grippal.
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - consistance du procédé de fabrication, évaluée pour 3 lots différents de vaccin TIV-HD par le rapport de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 4 semaines après la vaccination (J 28) vis-à-vis de chacune des 3 souches vaccinales ; <p>La consistance de lots était considérée comme démontrée si l'intervalle de confiance bilatéral à 95% du rapport des MGT entre chacun des lots et pour chaque souche vaccinale était compris entre 0,67 et 1,50.</p>

Étude FIM 05	
	<p>- supériorité de TIV-HD (3 lots combinés si consistance des lots démontrée) par rapport au vaccin TIV-SD, évaluée par la différence entre les taux de séroconversion* vis-à-vis de chacune des 3 souches vaccinales ;</p> <p>* séroconversion : pour les sujets ayant un titre pré-vaccination < 1 :10, pourcentage de sujets dont le titre post-vaccination est $\geq 1 : 40$. Pour les sujets ayant un titre pré-vaccination $\geq 1 : 10$, pourcentage de sujets dont le titre en anticorps a été multiplié par 4.</p> <p>La supériorité était démontrée si la différence des taux de séroconversion était supérieure de 10 % pour au moins 2 des 3 souches vaccinales.</p> <p>- supériorité de TIV-HD (3 lots) par rapport au vaccin TIV-SD, évaluée par le rapport de la moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) 4 semaines après la vaccination (J 28) vis-à-vis de chacune des 3 souches vaccinales ;</p> <p>La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des GMT était supérieure à 1,5 pour au moins 2 des 3 souches vaccinales.</p> <p>En cas de non atteinte de la supériorité du vaccin haute dose pour une des 3 souches sur ces deux critères, alors la non-infériorité devait être démontrée pour cette souche. La marge de non-infériorité retenue était de 1,5 pour le rapport des titres et de 10% pour le taux de séroconversion (selon les recommandations de la Food and Drugs Administration pour la mise sur le marché des vaccins grippaux).</p> <p>La supériorité était considérée démontrée si ces 2 co-critères principaux étaient atteints.</p> <p>Principaux objectifs secondaires :</p> <p>- supériorité de TIV-HD (3 lots combinés) par rapport au vaccin TIV-SD, évaluée par la différence entre les taux de séroprotection* vis-à-vis de chacune des 3 souches vaccinales ;</p> <p>* Pourcentage de sujets dont le titre en anticorps post-vaccination est $\geq 1:40$.</p> <p>- Tolérance.</p>
Populations d'analyse	<p>- Population FAS (full analysis set) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin et pour lesquels au moins une évaluation post-vaccination était disponible.</p> <p>- Population PP (per protocol) : sujets ayant reçu une dose de vaccin conformément à la randomisation et pour lesquels les données d'immunogénicité pré- et post-vaccination étaient disponibles.</p> <p>Les analyses d'immunogénicité (objectif principaux et secondaires) étaient évaluées dans la population FAS selon le vaccin que les sujets auraient dû recevoir conformément à la randomisation. Les critères de tolérance étaient analysés dans la population FAS selon le vaccin que les sujets ont effectivement reçu.</p>
Analyses statistiques	<p>Une analyse séquentielle a été considérée. Les analyses de supériorité sur les 3 lots combinés ne pouvaient être menées qu'après avoir démontrée la consistance entre les 3 lots.</p> <p>La supériorité a été testée avec un test unilatéral et une erreur de type 1 de 0,025.</p> <p>Le rapport d'étude fourni ne permet pas de savoir si la multiplicité des tests a été prise en compte (consommation du risque alpha).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 3 896 sujets au total (1 298 dans le groupe TIV et 2 466 dans le groupe TIV-HD soit 866 pour chacun des 3 lots) pour démontrer la supériorité de TIV-HD versus TIV-SD sur les 2 co-critères primaires vis-à-vis d'au moins 2 des 3 souches vaccinales avec les hypothèses de différence de taux de séroconversion attendu de 18,5 % pour A/H1N1, de 20,3 % pour A/H3N2 et de 17,3 % pour la souche B estimée dans l'essai de phase II FIM01, d'un taux d'attrition de 5% et une puissance globale de 90%.</p>

Résultats

Au total, 3 876 adultes âgés de plus de 65 ans ont été inclus aux Etats-Unis au cours de la saison grippale 2006-2007. Parmi eux, 3 815 sujets ont terminé l'étude : 2 541 dans le groupe TIV-HD et 1 240 dans le groupe TIV-SD.

La population FAS comprenait 2 576 personnes (99,5 %) dans le groupe TIV-HD et 1 275 (99,0 %) dans le groupe TIV-SD et la population PP 2 407 personnes (93,0 %) dans le groupe TIV-HD et 1183 (91,8 %) dans le groupe TIV-SD.

Consistance des lots :

Tableau 7 : Résultats de l'étude FIM 05 : Consistance des lots selon les rapports en MGT à J28 post-vaccination (population FAS)

	Lot 1 (N = 854)		Lot 2 (N = 861)		Lot 3 (N = 861)		Rapport des MGT		
	n	GMT	n	GMT	n	GMT	Lot1/Lot 2	Lot 1/Lot 3	Lot 2/Lot 3
A/H1N1:New-Caledonia	842	112,77	844	114,63	857	120,02	0,98 (0,90; 1,08)	0,94 (0,86; 1,03)	0,96 (0,87; 1,05)
A/H3N2: Wis-consin	842	595,03	844	628,54	858	603,59	0,95 (0,85; 1,05)	0,99 (0,89; 1,09)	1,04 (0,94; 1,16)
B: Malaysia 842	842	68,98	844	69,26	856	68,93	1,00 (0,91; 1,09)	1,00 (0,92; 1,09)	1,00 (0,92; 1,10)

Les résultats entre les 3 lots étaient comparables et les limites de l'intervalle de confiance du rapport des GMT étaient toutes comprises entre 0,67 et 1,50, critère prédéfini pour démontrer la consistance des lots. Les 3 lots ont ainsi pu être combinés pour l'évaluation des objectifs d'immunogénicité.

Immunogénicité :

Tableau 8 : Résultats de l'étude FIM 05 : supériorité de FLUZONE haute dose (TIV-HD) par rapport au FLUZONE dose standard (TIV-SD) chez l'adulte de plus de 65 ans en termes de taux de séroconversion et de rapport des MGT à J 28 après la vaccination (critères principaux et secondaires- population FAS)

		TIV-HD (3 lots combinés)	TIV-SD	Rapport des MGT (IC 95 %)	Différence entre les groupes vaccinés (IC 95 %)
A/New Caledonia/20/99/IVR-116 (H1N1)	MGT (IC 95 %)	115,8 (111,41; 120,34)	67,29 (63,65; 71,13)	1,72 (1,61; 1,84)	-
	Taux de séroconversion % (IC 95 %)	48,56 (46,59 ; 50,53)	23,14 (20,83 ; 25,58)	-	25,42 (22,38 ; 28,46)
	Taux de séroprotection % (IC 95%)	89,9 (88,66; 91,04)	76,8 (74,32; 79,07)		13,14 (10,52; 15,75)

		TIV-HD (3 lots combinés)	TIV-SD	Rapport des MGT (IC 95 %)	Différence entre les groupes vaccinés (IC 95 %)
A/Wisconsin/67/2005/X-161 (H3N2)	MGT (IC 95 %)	608,9 (583,54; 635,30)	332,5 (310,44; 356,05)	1,83 (1,70; 1,98)	-
	Taux de séro-conversion % (IC 95 %)	69,10 (67,26 ; 70,90)	50,72 (47,91 ; 53,53)	-	18,38 (15,08 ; 21,69)
	Taux de séro-protection % (IC 95%)	99,3 (98,88; 99,58)	96,5 (95,31; 97,44)		2,81 (1,74; 3,88)
B/Malaysia/2506/04	MGT (IC 95 %)	69,06 (66,60; 71,60)	52,34 (49,48; 55,35)	1,32 (1,24; 1,41)	-
	Taux de séro-conversion % (IC 95 %)	41,76 (39,82 ; 43,71)	29,94 (27,41 ; 32,57)	-	11,81 (8,63 ; 15,00)
	Taux de séro-protection % (IC 95%)	79,3 (77,64; 80,83)	67,6 (64,90; 70,16)		11,70 (8,66; 14,73)

La supériorité était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des GMT était supérieure à 1,5 pour au moins 2 des 3 souches vaccinales et si la différence des taux de séroconversion était supérieure de 10 % pour au moins 2 des 3 souches vaccinales.

Dans cette étude, la supériorité en termes de séroconversion et de rapport en MGT a été démontrée pour deux des trois souches (A(H1N1) et A(H3N2)) et la non-infériorité pour la souche B (séroconversion : +11,81%, IC 95 % [8,63 ; 15,0] et rapport en MGT : **1,32 (1,24; 1,41)**).

Il a toutefois été conclu que le vaccin FLUZONE trivalent haute dose a induit une réponse immunitaire supérieure à celle induite par le vaccin FLUZONE trivalent dose standard conformément au critère pré-établi au protocole.

3.1.4. Méta-analyse des données d'immunogénicité (26)

Une méta-analyse a également évalué la supériorité du vaccin trivalent haute dose FLUZONE (TIV-HD) en termes de rapport en moyennes géométriques des titres (MGT) en anticorps inhibant l'hémagglutinine (IH) 4 semaines après la vaccination comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (TIV-SD) pour les 3 souches vaccinales chez les adultes de plus de 65 ans.

Tableau 9 : Méthodologie de la méta-analyse de Samson et al., 2019 (26)

Méta-analyse de Samson et al. 2019 (26)	
Type d'étude	Revue systématique et méta-analyse.
Objectif	Évaluation de la réponse immunitaire induite par TIV-HD par rapport à TIV-SD chez des adultes âgés de 65 ans et plus, en termes de rapport des MGT (anti IHA).
Bases consultées	PubMed et ClinicalTrials.gov.

Méta-analyse de Samson et al. 2019 (26)	
Période	Janvier 2000- mars 2018 et une recherche additionnelle sur Clinical-Trials.gov en Avril 2018
Critères d'inclusion/exclusion des études	<ul style="list-style-type: none"> • Essais cliniques évaluant l'immunogénicité de TIV-HD vs TIV-SD • Toute étude clinique non encore publiée avec des résultats d'immunogénicité pour ces vaccins
Traitement étudié	TIV-HD versus TIV-SD
Nombre d'études (et de sujets)	7 essais cliniques incluant 18 790 sujets de 65 ans et plus à travers 7 saisons grippales
Analyse statistique	<p>Le rapport combiné des GMT a été calculé selon un modèle linéaire mixte sur les résultats agrégés en considérant la transformation logarithmique des taux de MGT post-vaccination comme variable indépendante, et l'effet du vaccin comme effet fixe, et l'étude comme effet aléatoire. Une pondération par l'inverse de la variance a été réalisée. L'hétérogénéité a été testée selon le test de I^2.</p> <p>Comme dans l'essai FIM05, pour chaque souche vaccinale, la non-infériorité était démontrée si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT était $> 0,67$ et la supériorité si la borne inférieure de l'intervalle de confiance du rapport des MGT était $> 1,5$.</p>

Vingt-trois publications identifiées dans PubMed et deux études supplémentaires non publiées identifiées dans la base ClinicalTrials.gov ont satisfait les critères de sélection de la revue systématique.

Parmi ces articles, 4 études décrivaient les rapports des MGT environ un mois après la vaccination soit par TIV-HD soit par TIV-SD chez des adultes de plus de 65 ans (16, 17, 27, 28) auxquelles s'ajoutent 3 études pour lesquelles les rapport des MGT ont pu être calculé à partir des MGT disponibles (29-31).

Les autres articles identifiés ne renseignaient pas les MGT ou les renseignaient dans des sous-groupes de patients déjà inclus dans les essais considérés, ils ont donc été exclus de la méta-analyse.

Tableau 10 : Rapport des GMT post-vaccination pour TIV-HD vs TIV-SD pour les 3 souches vaccinales chez les adultes de plus de 65 ans

Référence	Qualité de l'étude (Jadad score) ^a	Saison ou date	Temps post-vaccination	N		Rapport des MGT post-vaccination TIV-HD vs TIV-SD (IC 95%) soit GMT TIV-HD / GMT TIV-SD) ^b		
				TIV-HD	TIV-SD	A/H1N1	A (H3N2)	B
DiazGranados et al. 2014 (17)	5	2011–2012	J 28	2 375	2 382	1,8 (1,6–1,9)	2,0 (1,8–2,1)	1,4 (1,3–1,5)
		2012–2013	J 28	2 879	2 872	1,8 (1,7–1,9)	1,8 (1,7–1,9)	1,6 (1,5–1,7)
Tsang et al 2014 (27)	4	2007–2008	J 28	317	316	2,1 (1,7–2,6)	1,8 (1,5–2,1)	1,4 (1,2–1,6)
DiazGranados et al. 2013 (28)	5	2009–2010	J 28	2,000	991	1,57 (1,44–1,71)	1,74 (1,57– 1,94)	1,61 (1,48–1,75)
NCT01430819 2011 (31)	4	2011–2012	J 21	145	147	1,94 (442/228)	2,29 (880/384)	1,45 (106/73)
Falsey et al 2009 (16)	4	2006–2007	J 28	2 543	1 252	1,7 (1,6–1,8)	1,8 (1,7–2,0)	1,3 (1,2–1,4)
Couch et al 2007 (30)	4	2004–2005	J 28	206	208	1,71 (36,0/21,1)	1,42 (137,8/97,1)	1,21 (31,1/25,6)
Keitel 2006 (29)	2	2002 (Jun–Oct)	J 28	50	51	1,65 (61/37)	1,45 (125/86)	1,71 (24/14)
Combined ^c	-	-	-	10 515	8 219	1,74 (1,65–1,83)	1,84 (1,73– 1,95)	1,47 (1,36– 1,58)
I ² ^d ; (P-value pour hétérogénéité) d						45,5% (p=0,08)	55,4% (p=0,03)	68,7% (p<0,01)

a Le score Jadad varie de 0 to 5 selon que l'étude soit randomisée et en double-aveugle, selon la description de la randomisation et de l'aveugle, et selon la description des sorties d'études et les perdus de vue.

b le rapport des MGT de TIV-HD vs. TIV-SD et l'IC à 95 % sont rapportés tels que publiés ou a été calculé à partir des MGT individuels pour le TIV-HD et le TIV-SD.

c le rapport combiné des MGT a été déterminé à partir d'un modèle linéaire mixte des données agrégées de la transformation logarithmique (log10) des titres en GMT post-vaccination comme variable indépendante, le vaccin comme effet fixe et l'étude comme effet aléatoire

d Calculé tel que décrit par Higgins et Thompson (32)

Les résultats de cette méta-analyse confirment la supériorité du vaccin TIV-HD en termes de MGT en anticorps IHA par rapport au vaccin TIV-SD vis-à-vis 2 (A/H1N1, A/H3N2) des 3 souches vaccinales. Elle confirme des réponses en anticorps anti-neuraminidase plus importantes (74% pour la souche A/H1N1, 84% pour la souche A/H3N2, et 47% pour la souche B) chez les sujets âgés de 65 ans.

3.1.5. Persistance des anticorps vaccinaux

Aucune étude n'a été réalisée sur la persistance des anticorps vaccinaux avec le vaccin EFLUELDA dans le cadre de son AMM.

Quelques études avec le vaccin TIV-HD ont mesurés les moyennes géométriques des titres à six mois et un an après la vaccination.

Dans l'étude de Nace et al. (33) les moyennes géométriques des titres en anticorps ont été mesurées jusqu'à six mois après la vaccination. A 180 jours, la MGT des AIH contre la souche A/H3N2 est significativement plus élevée ($p < 0,01$) avec le TIV-HD comparée au TIV-SD pour les deux saisons. Cela a également été le cas contre la souche A/H1N1 pendant la saison 2011–2012 (GMT ratio = 2,11) et contre la souche B pour les deux saisons (GMT ratio = 1,49 en 2011–2012 et 1,34 en 2012–2013). Pour la souche A/H1N1 durant la saison 2012–2013 par contre, la MGT était plus faible pour le TIV-HD comparé au TIV-SD (GMT ratio = 0,90). Ces différences pour les souches A/H1N1 et B n'étaient cependant pas statistiquement significatives ($p > 0,05$).

Dans l'étude de Merani et al. (34), la MGT a été mesurée jusqu'à la semaine 20. Bien que la MGT avec le vaccin TIV-HD soit significativement plus élevée qu'avec le TIV-SD pour la souche A/H1N1 ($1,15 \pm 0,03$ vs, $1,07 \pm 0,01$ [$p = 0,02$] à la semaine 20) et pour la souche B ($1,12 \pm 0,02$ vs, $1,05 \pm 0,02$ [$p = 0,0008$] à la semaine 20), la différence n'était pas significativement pour la souche A/H3N2 ($1,17 \pm 0,04$ vs, $1,10 \pm 0,02$ [$p > 0,05$] à la semaine 20).

Dans l'étude randomisée de Kim et al. (35), la MGT a été mesurée jusqu'à un an après la vaccination. A un an, les MGT n'ont pas été statistiquement différentes entre le vaccin TIV-HD et TIV-SD quelles que soient les souches de grippe ($p > 0,05$ selon un test de rang de Wilcoxon).

3.2. Efficacité clinique

3.2.1. Essai pivot d'efficacité clinique TIV-HD vs TIV-SD : étude FIM 12 (17)

L'objectif principal de cette étude était de démontrer la supériorité du vaccin trivalent haute dose FLUZONE (TIV-HD) sur la survenue de cas de grippe (≥ 14 jours post-vaccination) virologiquement confirmés (par culture ou PCR), quelle que soit la souche virale, et associé à un syndrome grippal (tel que défini par le protocole) comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (FLUZONE TIV-SD) commercialisé au cours de deux saisons grippales 2011-2012 et 2012-2013 en Amérique du Nord chez les adultes de plus de 65 ans.

Les vaccins utilisés incluaient une souche A H1N1 (souche A/California/7/2009 la première année et A/California/7/2009 la seconde) et une souche A H3N2 (A/Victoria/210/2009 la première année et A/Victoria/361/2011 la seconde) et une souche B de la lignée Victoria (B/Brisbane/60/2008) la première année et une souche B de la lignée Yamagata (B/Texas/6/2011 (a B/Wisconsin/1/2010-like virus) la seconde conformément à la composition vaccinale définie pour les années 2011-2012 et 2012-2013 pour l'hémisphère Nord.

Tableau 11: Méthodologie de l'étude FIM 12

Étude FIM 12	
Type d'étude	Étude de phase III, de supériorité, multicentrique (126 centres aux Etats-Unis et au Canada), randomisée, en double aveugle modifiée (évaluateur en aveugle / vaccinateur en ouvert) versus comparateur actif
Schéma d'étude	<p>Étude de supériorité du vaccin trivalent haute dose (TIV-HD) par rapport à un vaccin trivalent dose standard (TIV-SD) chez des sujets adultes de plus de 65 ans.</p> <p>Les sujets étaient randomisés selon un ratio 1 :1 pour recevoir une dose de 0,7 ml de TIV-HD 60 µg (FLUZONE HD) ou une dose de 0,5 ml de TIV-SD 15 µg (FLUZONE commercialisé lors de la saison 2011-2012 ou 2012-2013) en intramusculaire (à J0). Les sujets ayant participé la première année pouvaient être de nouveau inclus et randomisés lors de la seconde année. Des sujets n'ayant pas participé la première année pouvaient être inclus et randomisés la seconde année d'étude.</p> <p>Un échantillon nasopharyngé était prélevé entre le 14ème jour post-vaccination et le 30 avril de l'année suivante si les sujets présentaient un nouveau symptôme ou une affection respiratoire.</p> <p>La durée de suivi était de 6 mois à 8 mois jusqu'à la fin de chacun des saisons grippales concernées.</p>
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion : homme ou femme âgés de 65 ans ou plus aptes à se conformer au protocole.</p> <p>Principaux critères de non-inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - antécédent personnel ou familial de syndrome de Guillain-Barré ; - vaccination contre la grippe ou grippe avérée dans les 6 mois précédant l'inclusion ; - hypersensibilité à un des composants du vaccin dont l'œuf ou les protéines de poulet ou antécédent de réaction sévère mettant en jeu le pronostic vital lors d'une précédente vaccination avec un vaccin grippal ; - démence ou troubles cognitifs ; - abus d'alcool ou addiction aux drogues ; - thrombocytopénie ou trouble hémorragique ou prise d'anticoagulant dans les 3 semaines précédant l'injection ; - signes ou symptômes d'une affection respiratoire infectieuse sévère ; - affection modérée à sévère avec ou sans fièvre.
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supériorité de TIV-HD par rapport au vaccin TIV-SD, sur la survenue des cas de grippe virologiquement confirmés (par culture ou par PCR) dans les 14 jours suivant la vaccination, et associé à un syndrome grippal défini comme comprenant au moins un des symptômes suivants : symptôme respiratoire, mal de gorge, toux, expectorations, sifflement ou difficulté respiratoire, concomitamment à au moins un signe systémique parmi : fièvre (> 37.2°C), frissons, fatigue, céphalée ou myalgie. <p>La supériorité était démontrée si l'efficacité vaccinale relative (définie comme 1- Risque Relatif) était supérieure à 9,1%.</p> <p>Principaux objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supériorité de TIV-HD par rapport au vaccin TIV-SD, sur la survenue des cas de grippe selon plusieurs définitions : 1) cas de grippe confirmés par culture dans les 14 jours suivant la vaccination, 2) dus à des virus antigéniquement similaires ou similaires à ceux contenus dans le vaccin, et 3) associé à un syndrome grippal tel que défini par les CDC américains (survenue de fièvre (> 37.2°C) avec une toux ou un mal de gorge) ;

Étude FIM 12	
	<p>- Tolérance durant le suivi de l'étude.</p> <p>Les autres objectifs tels que le taux de pneumonies ou l'apparition nouvelle ou l'exacerbation d'une affection cardio-respiratoire existante, l'immunogénicité, ainsi que les recours aux services de santé sont de nature exploratoire.</p>
Populations d'analyse	<p>- Population FAS (full analysis set, ITT) : sujets ayant reçu au moins une dose de vaccin.</p> <p>- Population PP (per protocol) : sujets de la population FAS sans déviation majeure au protocole.</p> <p>L'analyse principale (objectif principaux et secondaires) était évaluée dans la population PP. Les critères de tolérance étaient analysés dans la population FAS.</p>
Analyses statistiques	<p>La supériorité a été testée avec un test bilatéral et une erreur de type 1 globale de 0,05 (méthode d'ajustement de O'Brien Fleming pour comparaison multiple).</p> <p>Une analyse intermédiaire était prévue à la fin de la première année si le nombre de cas de grippe était d'au moins 80 à cette date, ce qui n'a pas été le cas.</p> <p>Une analyse stratifiée a été réalisée selon que les patients aient été inclus à la fois pour la saison 1 et 2 ou pour l'une de deux saisons</p> <p>Le rapport d'étude fourni ne permet pas de savoir si la multiplicité des tests a été prise en compte (consommation du risque alpha).</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé à 30 000 sujets au total pour démontrer la supériorité de TIV-HD versus TIV-SD sur le critère primaire avec les hypothèses d'une efficacité vaccinale relative de TIV-HD par rapport à TIV-SD de 30% ; d'un taux d'attaque de la grippe de 2% dans le groupe TIV-SD, d'un taux d'attrition de 5% et une puissance de 80% et dès lors que la limite inférieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité vaccinale relative soit supérieure à 9,1%.</p>

Résultats

Au total, 31 989 adultes âgés de plus de 65 ans ont été inclus aux Etats-Unis et au Canada au cours des deux saisons grippales 2011-2012 et 2012-2013. Parmi eux, 30 467 sujets ont terminé l'étude : 15 257 dans le groupe TIV-HD et 15 210 dans le groupe TIV-SD.

Un total de 14 500 sujets a été inclus lors de la première saison grippale et 17 489 la seconde. Parmi les sujets inclus lors de la première saison, 7 645 ont été inclus de nouveau lors de la seconde.

La population PP comprenait 31 803 sujets dont 15 892 personnes (99,4 %) dans le groupe TIV-HD et 15 911 (99,5%) dans le groupe TIV-SD et la population FAS comprenait 31 983 sujets dont 15 990 personnes (99,9 %) dans le groupe TIV-HD et 15 993 (99,9 %) dans le groupe TIV-SD.

Tableau 12 : Caractéristiques démographiques et cliniques à l'inclusion des participants de l'étude FIM 12 – population FAS – Rapport d'étude clinique FIM 12

Caractéristiques	TIV-HD N= 15 992	TIV-SD N = 15 991
Sexe Femmes — n (%)	9131 (57,1)	8963 (56,0)
Moyenne d'âge — année (ET)	73,3 (5,80)	73,3 (5,84)
Origine ethnique — n (%)		
Caucasienne	15103 (94,5)	15167 (94,8)
Asiatique	118 (0,7)	105 (0,7)

Caractéristiques	TIV-HD N= 15 992	TIV-SD N = 15 991
Afro-américain	670 (4,2)	612 (3,8)
Autres	50 (0,3)	53 (0,3)
Hispaniques — n (%)	958 (6,0)	982 (6,1)
Sujets avec au moins une comorbidité chronique — n (%)	10 750 (67,22)	10 752 (67,24)
Sujets avec au moins 2 comorbidités chroniques — n (%)	5 384 (33,67)	5 404 (33,79)
Principales comorbidités— n (%)		
Maladie coronaire	2 736 (17,11)	2 731 (17,08)
Fibrillation atriale	1 103 (6,90)	1 112 (6,95)
Cardiopathie valvulaire	744 (4,65)	741 (4,63)
Insuffisance cardiaque congestive	451 (2,82)	446 (2,79)
Broncho-pneumopathie chronique obstructive	1 499 (9,37)	1 496 (9,36)
Asthme	1 414 (8,84)	1 409 (8,81)
Cancer	2 683 (16,78)	2 647 (16,55)
Diabète	3 589 (22,44)	3 636 (22,74)
Hypothyroïdie	3 214 (20,10)	3 225 (20,17)
Ayant reçu une dose de vaccin grippal lors de la saison précédente — n (%)	15 051 (94,12)	15 047 (94,10)
Ayant reçu une dose antérieure de vaccin contre le pneumocoque — n (%)	10 421 (65,16)	10 364 (64,81)

Tableau 13 : Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV SD pour la prévention des cas de grippe virologiquement confirmés, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – Population PP – Rapport d'étude clinique FIM 12

	Saison grippale 1			Saison grippale 2			Saisons grippales combinées		
	TIV-HD N=7 209 n (%)	TIV-SD N=7 207 n (%)	Efficacité Rela- tive % (IC 95 %)	TIV-HD N=8 683 n (%)	TIV-SD N=8 704 n (%)	Efficacité Rela- tive % (IC 95 %)	TIV-HD N=15 892 n (%)	TIV-SD N=15 911 n (%)	Efficacité Re- lative % (IC 95 %)
Grippe virologiquement confirmée quelle que soit la souche virale, et associé à un syndrome grippal	23 (0,32)	42 (0,58)	45,25 (6,86 ; 68,57)	204 (2,35)	258 (2,96)	20,74 (4,39 ; 34,36)	227 (1,43)	300 (1,89)	24,24 (9,69 ; 36,52)
Souche A	16 (0,22)	34 (0,47)	52,95 (12,41; 75,75)	174 (2,00)	215 (2,47)	18,87 (0,46; 33,96)	190 (1,20)	249 (1,56)	23,60 (7,36; 37,08)
A/H1N1	4 (0,06)	6 (0,08)	33,35 (-181,1; 86,17)	4 (0,05)	3 (0,03)	-33,66 (-812,4; 77,39)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,00 (-159,9 ; 70,12)
A/H3N2	11 (0,15)	25 (0,35)	56,01 (7,32; 80,46)	160 (1,84)	197 (2,26)	18,59 (-0,81; 34,33)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,88 (5,43; 37,20)
Souche B	7 (0,10)	8 (0,11)	12,52 (-176,1; 73,00)	30 (0,35)	43 (0,49)	30,06 (-14,09; 57,64)	37 (0,23)	51 (0,32)	27,36 (-13,11 ; 53,75)
Victoria	2 (0,03)	4 (0,06)	50,01 (-248,8; 95,48)	6 (0,07)	7 (0,08)	14,08 (-198,6; 76,14)	8 (0,05)	11 (0,07)	27,19 (-98,75 ; 74,57)
Yamagata	3 (0,04)	2 (0,03)	-49,96 (-1695; 82,82)	21 (0,24)	34 (0,39)	38,09 (-9,79; 65,85)	24 (0,15)	36 (0,23)	33,25 (-15,00 ; 61,91)

Tableau 14 : Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV SD pour la prévention des cas de grippe selon les définitions et souches considérées – Population PP – Rapport d'étude clinique FIM 12

	Grippe confirmée virologiquement causée par des souches similaires aux souches vaccinales			Grippe confirmée par culture quelle que soit la souche			Grippe confirmée par culture causée par des souches similaires aux souches vaccinales		
	TIV-HD N=15 892 n (%)	TIV-SD N=15 911 n (%)	Efficacité Relative % (IC 95 %)	TIV-HD N=15 892 n (%)	TIV-SD N=15 911 n (%)	Efficacité Relative % (IC 95 %)	TIV-HD N=15 892 n (%)	TIV-SD N=15 911 n (%)	Efficacité Relative % (IC 95 %)
Grippe associée à un syndrome grippal (selon définition du protocole)	73 (0,46)	113 (0,71)	35,32 (12,42; 52,49)	205 (1,29)	267 (1,68)	23,13 (7,44; 36,24)	63 (0,40)	92 (0,58)	31,44 (4,51; 51,05)
Souche A	56 (0,35)	82 (0,52)	31,63 (2,79; 52,21)	170 (1,07)	221 (1,39)	22,98 (5,51; 37,32)	46 (0,29)	63 (0,40)	26,90 (-8,62; 51,13)
A/H1N1	7 (0,04)	8 (0,05)	12,40 (-176,5; 72,96)	7 (0,04)	9 (0,06)	22,13 (-135,0; 75,35)	3 (0,02)	3 (0,02)	-0,12 (-647,5; 86,59)
A/H3N2	49 (0,31)	74 (0,47)	33,70 (3,60; 54,76)	156 (0,98)	198 (1,24)	21,12 (2,21; 36,46)	43 (0,27)	60 (0,38)	28,25 (-7,93; 52,66)
Souche B	17 (0,11)	31 (0,19)	45,10 (-2,32; 71,50)	35 (0,22)	46 (0,29)	23,82 (-20,85; 52,36)	17 (0,11)	29 (0,18)	41,31 (-10,44; 69,74)
Grippe associée à une fièvre ou toux (selon définition des CDC)	26 (0,16)	51 (0,32)	48,96 (16,60; 69,45)	84 (0,53)	110 (0,69)	23,55 (-2,50; 43,14)	22 (0,14)	45 (0,28)	51,05 (16,77; 72,01)
Souche A	21 (0,13)	36 (0,23)	41,60 (-2,78; 67,60)	75 (0,47)	94 (0,59)	20,12 (-9,37; 41,83)	17 (0,11)	31 (0,19)	45,10 (-2,32; 71,50)
A/H1N1	2 (0,01)	2 (0,01)	-0,12 (-1281; 92,74)	2 (0,01)	2 (0,01)	-0,12 (-1281; 92,74)	0 (0,00)	1 (0,01)	100,00 (-3805; 100,0)
A/H3N2	19 (0,12)	34 (0,21)	44,05 (-0,91; 69,85)	69 (0,43)	85 (0,53)	18,73 (-12,99; 41,71)	17 (0,11)	30 (0,19)	43,27 (-6,23; 70,65)
Souche B	5 (0,03)	15 (0,09)	66,63 (3,40; 90,51)	9 (0,06)	16 (0,10)	43,68 (-35,34; 78,06)	5 (0,03)	14 (0,09)	64,24 (-5,06; 89,92)
Grippe associée à une affection respiratoire	106 (0,67)	146 (0,92)	27,31 (6,01; 43,94)	276 (1,74)	338 (2,12)	18,25 (3,87; 30,52)	85 (0,53)	118 (0,74)	27,88 (3,88; 46,08)
Souche A	82 (0,52)	101 (0,63)	18,71 (-9,87; 40,01)	227 (1,43)	271 (1,70)	16,14 (-0,41; 30,01)	61 (0,38)	75 (0,47)	18,57 (-15,71; 42,89)

	Grippe confirmée virologiquement causée par des souches similaires aux souches vaccinales			Grippe confirmée par culture quelle que soit la souche			Grippe confirmée par culture causée par des souches similaires aux souches vaccinales		
A/H1N1	12 (0,08)	9 (0,06)	-33,49 (-258,7; 48,38)	13 (0,08)	10 (0,06)	-30,16 (-231,6; 47,28)	5 (0,03)	3 (0,02)	-66,87 (-974,5; 67,53)
A/H3N2	70 (0,44)	92 (0,58)	23,82 (-5,09; 44,99)	205 (1,29)	245 (1,54)	16,23 (-1,27; 30,75)	56 (0,35)	72 (0,45)	22,13 (-11,97; 46,08)
Souche B	24 (0,15)	45 (0,28)	46,60 (10,47; 68,88)	49 (0,31)	67 (0,42)	26,78 (-7,43; 50,40)	24 (0,15)	43 (0,27)	44,12 (5,83; 67,56)

Résultats des analyses exploratoires :

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant les taux de pneumonies ou d'apparition d'une nouvelle affection cardio-respiratoire ou exacerbation d'une existante, ainsi que le taux de passage aux urgences associés aux cas de grippe virologiquement confirmés (objectifs exploratoires).

Conclusion de l'étude clinique d'efficacité pivot FIM 12 (17)

Les résultats de cette étude clinique menée sur deux saisons grippales concluent à la supériorité du vaccin Haute dose trivalent par rapport au vaccin standard, efficacité relative de 24,24 % [IC 95% : 9,69 - 36,52] selon l'hypothèse préétablie d'une limite inférieure de l'intervalle de confiance de l'efficacité relative > 9,1 %, soit une efficacité absolue de 0,46% cas de grippe évités supplémentaires par le vaccin haute dose.

Ces résultats sont également concluants dans la population FAS avec une efficacité vaccinale relative de 24,24% [IC 95% : 9,71; 36,50] cependant la supériorité n'a pas été atteinte selon la définition retenue pour définir les cas de grippe (cf critères de jugements secondaires).

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

Résultats des analyses en sous-groupe (36)

Des analyses selon les sous-groupes d'âge et les comorbidités ont également été réalisées à titre exploratoire.

Tableau 15 : Efficacité vaccinale relative de TIV-HD par rapport à TIV-SD pour la prévention des cas de grippe virologiquement confirmés, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – Population FAS – (36)

	Cas de grippe virologiquement confirmés (par PCR ou culture)			
Caractéristiques à l'inclusion	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	Efficacité Relative % (IC 95 %)	P-Value ^a
Age				
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)	
Comorbidités				
Pas de comorbidités à haut risque	66/5240 (1,26)	93/5241 (1,77)	29,0 (1,6; 49,0)	0,875

	Cas de grippe virologiquement confirmés (par PCR ou culture)			
Caractéristiques à l'inclusion	TIV-HD n/N (%)	TIV-SD n/N (%)	Efficacité Relative % (IC 95 %)	P-Value ^a
Une comorbidité à haut risque	82/5365 (1,53)	103/5349 (1,93)	20,6 (-7,1; 41,3)	
≥ 2 comorbidités à haut risque	80/5385 (1,49)	105/5403 (1,94)	23,6 (-3,2; 43,6)	
≥ 1 comorbidité à haut risque	162/10,750 (1,51)	208/10,752 (1,93)	22,1 (3,9; 37,0)	

^a P-value hypothèse d'homogénéité de l'effet à travers les groupes définis selon les caractéristiques à l'inclusions, test de Breslow–Day.

Ces résultats exploratoires n'indiquent pas une hétérogénéité d'effet statistiquement significative selon les caractéristiques des patients à l'inclusion.

NB : les résultats de l'étude DiazGranados et al. 2015 (36) portant sur l'analyse post-hoc de l'efficacité vaccinale du vaccin TIV-HD par rapport au TIV-SD sur la prévention des pneumonies, événements cardio-respiratoires, hospitalisations toutes causes, à partir des données de l'étude FIM 12 ne sont pas présentés dans la mesure où les événements considérés ont été adjudiqués comme possiblement liés à la grippe par deux investigateurs indépendants (en aveugle), sans tenir compte toutefois de la confirmation virologique des cas de grippe.

3.2.2. Méta-analyse de Wilkinson et al. (37)

Une méta-analyse a également évalué la supériorité du vaccin trivalent haute dose FLUZONE (TIV-HD) en termes de prévention des syndromes grippaux et des hospitalisations comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (TIV-SD) à partir d'essais cliniques randomisés menés chez les adultes de plus de 65 ans aux Etats-Unis.

Tableau 16 : Méthodologie de la méta-analyse de Wilkinson et al. (37)

Méta-analyse de Wilkinson et al 2017 (37)	
Type d'étude	Revue systématique et méta-analyse.
Objectif	Évaluation de l'efficacité vaccinale induite par TIV-HD par rapport à TIV-SD au regard des cas de grippe virologiquement confirmés (critère de jugement principal), des hospitalisations pour grippe, des décès pour grippe et des événements indésirables graves (critères de jugement secondaires) chez des adultes âgés de 65 ans et plus.
Bases consultées	Medline, Embase, Cochrane library, ClinicalTrials.gov , registre international des essais cliniques de l'OMS et littérature grise
Période	5 années antérieures
Critères d'inclusion/exclusion des études	Essais cliniques randomisés ; Exclusion des études observationnelles
Traitement étudié	TIV-HD versus TIV-SD
Nombre d'études (et de sujets)	7 essais cliniques randomisés

Méta-analyse de Wilkinson et al 2017 (37)	
Analyse statistique	<p>La sélection des articles a été réalisée par deux lecteurs indépendants. La validité interne a été évaluée par l'outil Cochrane d'évaluation du risque de biais.</p> <p>Un modèle à effets aléatoires a été utilisé. L'hétérogénéité statistique a été testée selon le test de I^2 de Higgins. En cas d'hétérogénéité significative était détectée ($I^2 > 50\%$), des analyses en sous-groupe définies a priori sont conduites.</p>

Résultats

Sur les 2 955 publications identifiées, 7 études cliniques ont satisfait les critères de sélection de la revue systématique qui incluaient entre 101 et 31 803 participants. Les essais ont été publiés entre 2006 et 2014. La plupart ont été menés en Amérique du nord auprès de patients ambulatoires médicalement stables à l'exception de l'étude de Nace et al. (33) qui a été menée chez des résidents fragiles des établissements de soins de longue durée. La moyenne d'âge des patients variait de 72 à 87 ans.

Quatre essais étaient considérés comme à risque incertain de biais (16, 27, 29, 30) et 3 avec un risque faible de biais (17, 28, 33).

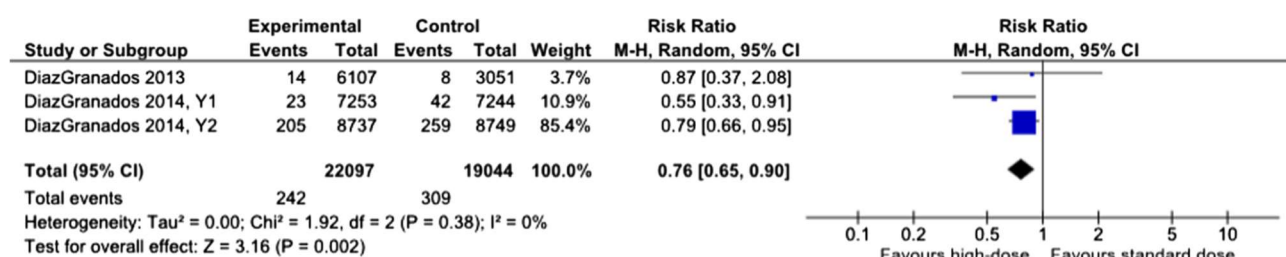


Figure 1 : Forest Plot du risque relatif combiné du TIV-HD vs TIV-SD pour les cas de grippe virologiquement confirmés

Le risque relatif de cas confirmés de grippe dans le groupe TIV-HD comparé au groupe TIV-SD était de 0.76 [IC 95% : 0.65–0.90; I^2 , 0%) correspondant à un gain d'efficacité de 24% du TIV-HD vs TIV-SD.

Les autres critères de jugement n'ont pas pu être étudiés car ils n'étaient pas renseignés dans les études sélectionnées.

Par ailleurs, aucune de ces études ne reportaient des cas de décès liés à la vaccination, de syndrome de Guillain-Barré Syndrome, ou de réaction anaphylactique dans aucun des groupes. Seul un cas de paralysie de Bell a été observé avec le vaccin TIV-SD.

3.3. Impact

3.3.1. Essai pragmatique en EHPAD de Gravenstein et al. (18, 38)

Un essai pragmatique a été réalisé chez les personnes âgées résidant en EHPAD.

À la suite d'une première étude de faisabilité menée dans 38 établissements de type EHPAD (38) menée lors de la saison grippale 2012-2013, Gravenstein a mené, lors de la saison grippale 2013-

2014, une étude à plus grande échelle portant sur 823 EPHAD concernant 92 269 résidents dont 75 917 étaient âgés de plus de 65 ans (18).

Il s'agissait d'un essai pragmatique en simple aveugle, randomisé par grappes avec un plan factoriel 2X2 dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'une vaccination contre la grippe du vaccin trivalent haute dose (FLUZONE TIV-HD) sur le taux d'hospitalisation pour syndrome grippal ou affection pulmonaire, la mortalité et le taux de déclin fonctionnel, comparativement au vaccin grippal trivalent dose standard (FLUZONE TIV-SD) chez des résidents de long séjour de maisons de retraite aux Etats-Unis

Tableau 17: Méthodologie de l'étude d'impact de Gravenstein (18, 39)

Étude d'impact de Gravenstein	
Type d'étude	Étude de phase IV, pragmatique, de supériorité, multicentrique (823 centres aux Etats-Unis), randomisée par grappes avec un plan factoriel 2X2, en simple aveugle (investigateur), versus comparateur actif
Schéma d'étude	<p>Étude de supériorité du vaccin trivalent haute dose (TIV-HD) par rapport à un vaccin trivalent dose standard (TIV-SD) chez des sujets adultes de plus de 65 ans résidents en EPHAD.</p> <p>Les centres étaient randomisés par grappes avec un plan factoriel 2X2 selon un ratio 1 :1 pour recevoir une dose de 0,5 mL de TIV-HD 60 µg (FLUZONE HD) ou une dose de TIV-SD 15 µg (FLUZONE commercialisé lors de la saison 2013-2014) puis la moitié de chaque groupe étaient randomisés selon la mise à disposition gratuite ou non des vaccins aux personnels de l'établissement.</p> <p>Les données sur les patients sont toutes recueillies de manière rétrospective.</p> <p>La durée de suivi était jusqu'à la fin de la saison grippale.</p>
Critères d'inclusion	<p>Principaux critères d'inclusion des centres :</p> <p>Les établissements recrutés devaient être certifiés par l'assurance Medicare et situés dans une ville dans un rayon de moins de 50 miles d'un CDC (50 miles) à qui sont transmises les données sur la prévention de la grippe.</p> <p>Principaux critères de non-inclusion des centres :</p> <p>Les centres ne transmettant pas leur données, hébergés au sein d'un hôpital, accueillant moins de 50 résidents en long séjour et ayant moins de 20 % de la population de résidents âgés de moins de 65 ans ou ayant déjà recouru à la vaccination par le vaccin haute dose étaient exclus.</p> <p>Critères d'inclusion des résidents : homme ou femme âgés de 65 ans ou plus résidents en long séjour au sein de l'établissement (i.e. étaient déjà présents dans le centre depuis plus de 90 jours à l'inclusion).</p>
Objectifs	<p>Principal :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supériorité de TIV-HD par rapport au vaccin TIV-SD, sur le taux d'hospitalisation pour syndrome grippal ou affection pulmonaire (codes ICD-9 460–466, 480–488, 490–496, 500–518) entre le 1er novembre 2013 et le 31 mai 2014, identifié à partir des bases de données de Medicare disponible pour les résidents sans assurance de santé privé. <p>Principaux objectifs secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - supériorité de TIV-HD par rapport au vaccin TIV-SD, sur le taux d'hospitalisation quelle que soit la cause (sur la base des données médicales minimales de sorties), sur la mortalité toute cause et sur le taux de déclin fonctionnel défini comme une perte d'au moins 4 points sur une échelle d'autonomie de Katz comprenant 18 points.

Étude d'impact de Gravenstein	
Populations d'analyse	<p>- Population dite FFS (Free for service) : sujets bénéficiant d'une prise en charge des soins par Medicare.</p> <p>- Population dite MDS (minimum dataset) : sujets pour lesquels les données médicales minimales étaient disponibles.</p> <p>L'analyse était évaluée dans les deux populations. Seule la population FFS dispose des informations sur les motifs d'hospitalisation.</p>
Analyses statistiques	<p>L'incidence des hospitalisations a été analysée selon une régression marginale de Poisson avec la transformation logarithmique des jours de résidence comme terme de compensation pour tenir compte du temps de suivi des résidents, en supposant une structure de corrélation interchangeable.</p> <p>La mortalité a été analysée selon un modèle de régression des risques proportionnels de Cox</p> <p>Le temps de suivi des résidents était censuré à la date du décès, à la date de la perte de vue ou à la date de fin d'étude (31 mai 2014).</p> <p>Le déclin fonctionnel a été analysé selon une régression de Poisson modifiée après une dichotomie selon le seuil de pertinence clinique établi.</p>
Calcul du nombre de sujets nécessaires	<p>Le nombre de sujets nécessaires a été estimé entre 194 et 250 établissements par groupe pour démontrer la supériorité de TIV-HD versus TIV-SD sur le critère primaire avec les hypothèses d'une efficacité vaccinale relative de TIV-HD par rapport à TIV-SD de 15% selon un test bilatéral et une puissance de 80% en supposant 0,375 hospitalisations pour 1000 jours-résidents (soit 6,8% sur 6 mois) dans le groupe contrôle, une moyenne de 105 résidents par établissement suivis pendant 6 mois, et un coefficient de variation des taux par grappe entre 0,3 et 0,4.</p>

Résultats

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

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

Tableau 18: Résultats d'efficacité du vaccin TIV-HD vs TIV-SD

Critère	TIV-HD (N=26 639)	TIV-SD (N=26 369)	Risque ratio brut (IC 95 %)	p-value	Risque ajusté* (IC 95 %)	p-value
Population FFS						
Nombre de résidents (%)	19 127 (72%)	19 129 (73%)				
Nombre de patients-jours de suivi	3 435 791	3 404 286				
Hospitalisation pour affections respiratoires (n, taux pour 1000 patients-jour)	686 (0,185)	778 (0,211)	0,888 (0,785–1,005)	0,061 NS	0,873 (0,776–0,982)	0,023
Hospitalisation pour pneumonie	247 (0,067)	309 (0,084)	0,809 (0,970–0,976)	0,027	0,791 (0,267–0,953)	0,013
Hospitalisation toutes causes	3509 (1,021)	3788 (1,113)	0,920 (0,859–0,985)	0,017	0,915 (0,863–0,970)	0,0028
Population MDS						
Nombre de résidents (%)	26 639	26 369				
Hospitalisation toutes causes	5251 (1,131)	5513 (1,209)	0,936 (0,874–1,000)	0,057	0,933 (0,884–0,985)	0,012
Déclin fonctionnel (déclin de 4 points de l'échelle)	ND	ND	ND	ND	0,96 (0,956–1,038)	0,86 (NS)
Mortalité toutes causes	ND	ND	ND	ND	0,985 (0,931–1,038)	0,57 (NS)

* Ajusté sur le taux d'hospitalisation de l'année précédente, l'âge moyen des résidents, le score moyen des activités de la vie quotidienne, le score moyen des fonctions cognitives, la présence d'insuffisance cardiaque.

ND : non disponible dans l'article

L'incidence des hospitalisations pour affections respiratoires (critère de jugement principal) a significativement diminué dans la population FFS bénéficiaires de Medicare ayant reçu le vaccin haute dose (3,4% sur 6 mois) comparativement à celle ayant reçu le vaccin à dose standard (3,9 % sur 6 mois) soit une réduction relative du risque d'hospitalisation pour affections respiratoires de 12,7 % (RR ajusté= 0,873 [IC 95% : 0,776–0,982], p=0,023). Ainsi, pour éviter une hospitalisation supplémentaire pour affections respiratoires durant la saison grippale, il est nécessaire de vacciner 200 personnes avec le vaccin haute dose comparé au vaccin standard.

L'incidence des hospitalisations pour pneumonie était significativement plus faible dans la population FAS ayant reçu le vaccin haute dose (1,3% sur 6 mois) comparativement à celle ayant reçu le vaccin à dose standard (1,6 % sur 6 mois) soit une réduction relative du risque d'hospitalisation pour pneumonie de 20,9 % (RR ajusté= 0,791 [IC 95% : 0,267–0,953], p=0,013).

L'incidence des hospitalisations toutes causes a significativement diminué dans la population FAS bénéficiaires de Medicare ayant reçu le vaccin haute dose (20,6% sur 6 mois) comparativement à celle ayant reçu le vaccin à dose standard (22,1 % sur 6 mois) soit une réduction relative du risque d'hospitalisation toutes causes de 8,5 % (RR ajusté= 0,915 [IC 95% : 0,863–0,970, p=0,0028).

Dans la population totale (MDS), l'incidence des hospitalisations toutes causes a diminué significativement dans la population MDS ayant reçu le vaccin haute dose (20,6% sur 6 mois) comparative-ment à celle ayant reçu le vaccin à dose standard (22,1% sur 6 mois) soit une réduction relative de 6,7 % (RR ajusté= 0,933 [IC 95% : 0,884 – 0,985, p=0,012).

Aucune différence statistiquement significative sur la mortalité toute cause et sur la proportion de sujets avec un déclin fonctionnel d'au moins 4 points sur l'échelle d'autonomie de Katz n'a été observée.

A noter que durant la saison grippale 2013-2014, la souche circulante dominante était la souche A A(H1N1) pdm09 incluse dans le vaccin. En général, les souches A/H1N1 sont associées à une moindre virulence par rapport aux souches A/H3N2.

Les résultats de cette étude d'impact du vaccin TIV-HD par rapport au TIV-SD sur la prévention des hospitalisations se fondent sur les données médicales rétrospectives issues de bases de données patient sans tenir compte toutefois de la confirmation virologique des cas de grippe.

3.3.2. Études observationnelles d'efficacité en vie réelle TIV-HD vs TIV-SD

L'efficacité en vie réelle de TIV-HD a été évaluée dans 8 études conduites aux Etats-Unis (19-24, 40, 41), lors de 5 saisons grippales (2010-2013 et 2017-2018) avec un suivi total de plus de 25,6 millions d'individus.

Tableau 19 : Résumé des études en vie réelle comparant TIV-HD à TIV-SD chez des adultes de 65 ans et plus

Références	Design	Population	N	Saison grippale	Critère principal	Efficacité vaccinale [IC 95%]
Izurieta et al., 2015 (19)	Étude observationnelle de cohorte rétrospective	Medicare de 65 ans et plus	2 545 275	2012-2013	Infection probable (test rapide suivi dans les 2 jours d'une prescription d'un antiviral).	rVE:=21,9% [15,0; 28,7]
Richardson et al., 2015 (21)	Étude observationnelle de cohorte rétrospective	23 centres de santé des Vétérans	165 225	2010-2011	Risque d'hospitalisation pour pneumonie ou grippe	RR= 0,98 [0,68 ;1,40];
Shay et al., 2017(20)	Étude observationnelle	Bénéficiaires des Medicare de 65 ans et plus	6 108 412	2012/2013 2013/2014	Décès dans les 30 jours suivant une admission à l'hôpital ou aux urgences pour grippe	rVE= 24,0% [0,6 ; 41,8]
Izurieta et al., 2018 (24)	Étude observationnelle de cohorte rétrospective	Bénéficiaires des Medicare de 65 ans et plus	~13 000 000	2017/2018	Hospitalisations liées à la grippe	rVE = 8,7% [6,5% ; 10,9%]
Young-Xu et al., 2018 (22)	Étude observationnelle de cohorte rétrospective	Ensemble des centres de santé des Vétérans	230 741	2015-2016	Hospitalisations liées à la grippe ou à une pneumonie	rVE = 25% [2 ; 43]
Young-Xu et al., 2019 (40)	Étude observationnelle de cohorte rétrospective	Centres de santé des Vétérans	3 638 924	2010-2011 à 2014-2015	Hospitalisations toutes causes Hospitalisations pour événement cardiorespiratoire Hospitalisations liées à la grippe ou à une pneumonie	rVE = 10% [8 ; 12] rVE = 18% [15; 21] rVE = 14% [6 ; 22]
Robison et al. 2018 (23)	Étude observationnelle	Sujets de Portland de 65 ans et plus	144 307	2016-2017	Hospitalisations pour grippe confirmée biologiquement	rVE = 30,7% [8% ;48%].
Lu et al., 2019 (41)					Prévention des hospitalisations et passages aux urgences liées à la grippe	2012-13 : rVE = 23,1% [17,6% ;28,3%]) ; 2013-14: rVE =15,3% [7,8% ;22,3%]) ; 2014-15 : rVE = 8,9%, [5,6% ;12,1%]) ; 2016-17: rVE = 12,6% [6,3% ;18,4%])

3.3.3. Méta-analyse de Lee et al. (42)

Une méta-analyse a également évalué la supériorité du vaccin trivalent haute dose FLUZONE (TIV-HD) en termes de prévention des syndromes grippaux et des hospitalisations comparativement à un vaccin grippal trivalent dose standard (TIV-SD) chez les adultes de plus de 65 ans.

Tableau 20 : Méthodologie de la méta-analyse de Lee et al. (42)

Méta-analyse de Lee et al. 2018 (42)	
Type d'étude	Revue systématique et méta-analyse.
Objectif	Évaluation de l'efficacité vaccinale induite par TIV-HD par rapport à TIV-SD chez des adultes âgés de 65 ans et plus, en termes de syndrome grippal virologiquement confirmé ou très probable, d'hospitalisation pour grippe, pour pneumonie, pour événements cardio-respiratoires, ou d'hospitalisations toutes causes, de décès suite à une admission à l'hôpital ou aux urgences pour grippe et de décès toutes causes.
Bases consultées	PubMed, Medline, Embase et bases de données scientifiques d'internet
Période	Janvier 2000- mars 2018
Critères d'inclusion/exclusion des études	<ul style="list-style-type: none">• Essais cliniques randomisés ;• Études observationnelles. Exclusion des essais cliniques évaluant uniquement l'immunogénicité de TIV-HD vs TIV-SD ou évaluant d'autres vaccins grippe.
Traitement étudié	TIV-HD versus TIV-SD
Nombre d'études (et de sujets)	9 publications comprenant 8 études : 4 essais cliniques randomisés et 4 études observationnelles incluant 8,9 millions de sujets de 65 ans et plus à travers 6 saisons grippales
Analyse statistique	Les estimateurs ont été calculés selon un modèle à effets aléatoires de DerSimonian-Laird. L'hétérogénéité a été testée selon le test de I ² de Higgins'.

Résultats

Sur les 992 publications identifiées et 102 articles complets revus, 9 publications ont satisfait les critères de sélection de la revue systématique.

Parmi ces articles, 5 étaient des essais randomisés (17, 18, 28, 36, 38) et 4 étaient des études observationnelles rétrospectives (19-22).

Quatre études décrivaient l'efficacité vaccinale de TIV-HD par rapport au TIV-SD sur la survenue de syndromes grippaux chez des adultes de plus de 65 ans (17, 20, 22, 28). Sept études décrivaient l'efficacité vaccinale de TIV-HD par rapport au TIV-SD sur la survenue d'hospitalisations chez des adultes de plus de 65 ans (18, 20-22, 28, 36).

Cinq études décrivaient l'efficacité vaccinale de TIV-HD par rapport au TIV-SD sur la survenue de décès suite à une grippe ou décès toutes causes chez des adultes de plus de 65 ans (18, 20, 21, 36, 38).

L'article de Izurieta et al. (19) n'a pas été inclus dans la mesure ou les résultats étaient repris dans la publication de Shay et al. (20).

Tableau 21 : Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse de Lee et al. 2018 (42)

Référence	Qualité de l'étude ^a	Schéma d'étude	Pays	Saison de grippe	Critères de jugement	Population N	
						TIV-HD	TIV-SD
Études randomisées contrôlées							
DiazGrana-dos et al. 2014, 2015 (17, 36)	bonne	Phase IIIb–IV, multicen-trique, double-aveugle	Etats-Unis et Ca-nada	2011 – 12 (A/H3N2) 2012 – 13 (A/H3N2)	- grippe virologiquement confirmée (quelle que soit la souche)	Adultes en bonne santé ≥65	
						15,991	15,998
DiazGrana-dos et al. 2013 (28)	Bonne	Phase IIIb, multi-cen-trique, double-aveugle	Etats-Unis	2009 – 10 (A/pH1N1)	- grippe virologiquement confirmée : due 1) à une souche similaire au vaccin ou 2) quelle que soit la souche - hospitalisation pour pneu-monie	Adultes en bonne santé ≥65	
						6,117	3,055
Gravenstein et al. 2017 (18)	bonne	Simple aveugle, pragma-tique, con-trôlée, en grappes	Etats-Unis	2013 – 14 (A/H1N1)	- Hospitalisation pour affec-tions respiratoires ou syn-dromes grippaux - Hospitalisation toutes causes	Résidents de maison de retraite ≥65 ans	
						26,639	26,369
Gravenstein et al. 2018 (38)	Bonne	Étude pilote essai en grappes	Etats-Unis	2012 – 13 (A/H3N2)	- Hospitalisation toutes causes - mortalité en maison de re-traite	Résidents de maison de retraite ≥65 ans	
						1,461	1,496
Études observationnelles							
Richardson, 2015 (21)	Bonne	Etude de co-horte rétros-pective	Etats-Unis	US 2010 – 11 (A/H3N2)	- Grippe/Pneumonie - Hospitalisation toutes causes - hospitalisation et mortalité	vétérans ≥ 65 ans	
						1,461	1,496
Shay et al. 2017 (20)	Bonne	Etude de co-horte rétros-pective	Etats-Unis	2012 – 13 (A/H3N2) 2013 – 14 (A/H1N1)	- mortalité suite à la grippe - hospitalisations ou pas-sages aux urgences suite à une grippe - visites médicales pour grippe	bénéficiaires de Medi-care de ≥ 65 ans	
						2,547,821	3,560,591
Young-Xu et al. 2018 (22)	Bonne		Etats-Unis	2015-16 (A/H1N1)	- Hospitalisation pour grippe ou pneumonie	vétérans ≥ 65 ans	

Référence	Qualité de l'étude ^a	Schéma d'étude	Pays	Saison de grippe	Critères de jugement	Population N	
						TIV-HD	TIV-SD
		Etude de cohorte rétrospective			<ul style="list-style-type: none"> - Hospitalisation- toutes causes - visites médicales pour grippe ou pneumonie - visites médicales toutes causes - grippe confirmée virologiquement 	125,776	104,965

a Score de Downs et Black. Le score de Downs et Black consiste en 26 questions évaluant le risque global de biais de chaque étude, incluant la présentation des résultats, la validité externe et interne, la validité due au biais ou facteurs confondants.

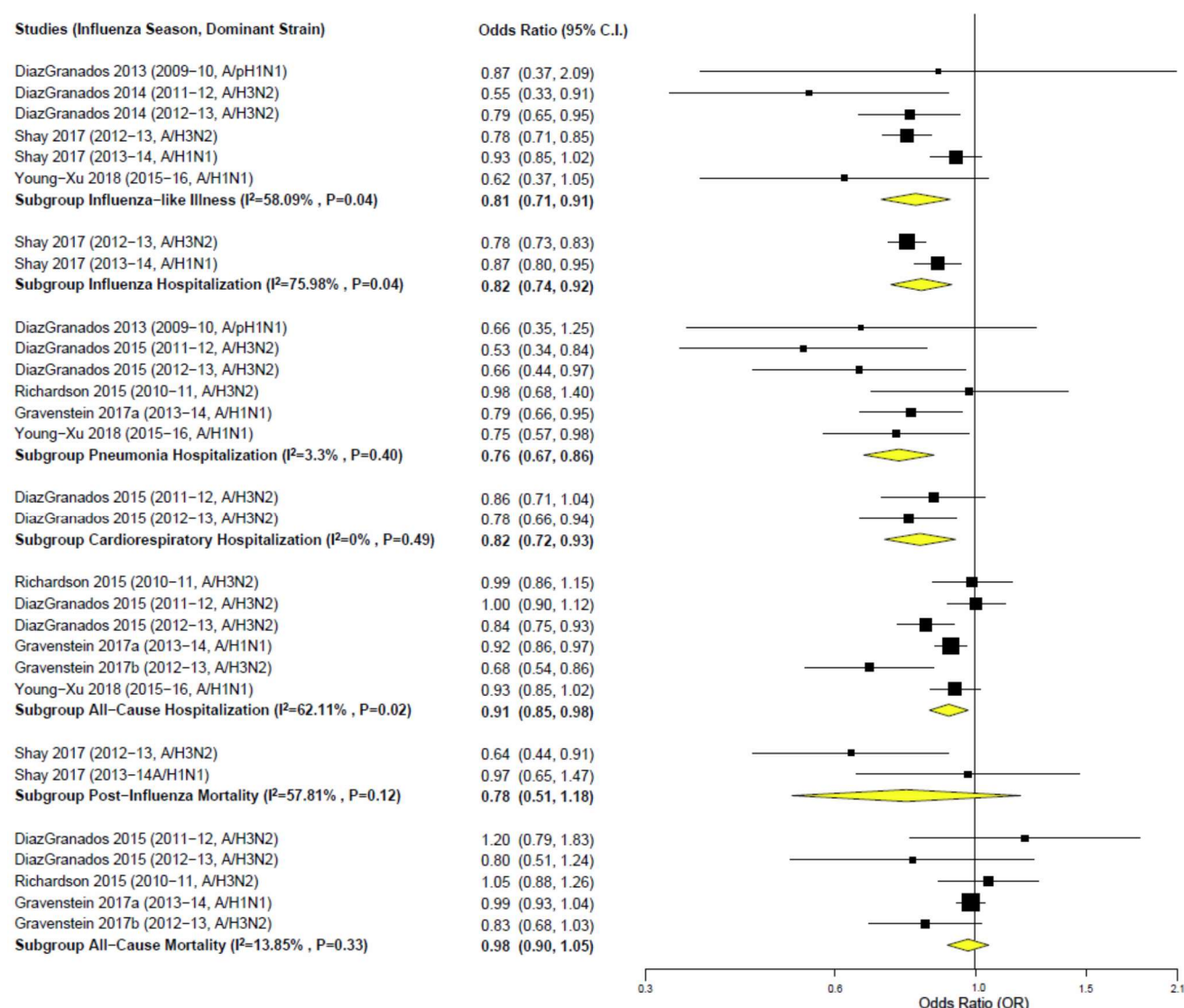


Figure 2 : Forest Plot des OR combinés (OR) du TIV-HD vs TIV-SD pour les critères de jugement reliés à la grippe selon les différentes études et saisons grippes, issu du modèle à effets aléatoires avec estimateurs calculés selon DerSimonian-Laird

Principaux résultats :

Tableau 22 : Efficacité/impact relatif poolé du vaccin TIV HD vs. TIV-SD vis-à-vis des critères de jugement reliés à la grippe

Critères de jugement	Efficacité/impact vaccinal relatif poolé (IC 95%)	P-value	I ² *
Toutes les études (RCT et études observationnelles)			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	19.5% (8.6%, 29.0%)	<0.001	58,90 %
Hospitalisation pour grippe	17.8% (8.1%, 26.5%)	<0.001	75,98 %
Hospitalisation pour pneumonie	24.3% (13.9%, 33.4%)	<0.001	3,30 %
Hospitalisation pour événement cardio-respiratoire	18.2% (6.8%, 28.1%)	0.002	0,00 %
Hospitalisations toutes causes	9.1% (2.4%, 15.3%)	0.009	62,11 %
Décès suite à une hospitalisation ou un passage aux urgences pour grippe	22.2% (-18.2%, 48.8%)	0.240 (NS)	57,81 %
Décès toutes causes	2.5% (-5.2%, 9.5%)	0.514 (NS)	13,85 %
Études randomisées uniquement			
Grippe virologiquement confirmée ou probable	24.1% (10.0%, 36.1%)	0.002	0%
Hospitalisation pour pneumonie	27.3% (15.3%, 37.6%)	< 0.001	0%
Hospitalisations toutes causes	11.9% (2.0%, 20.7%)	0.019	74,5%
Décès toutes causes	4.9% (-6.5%, 15.1%)	0.381 (NS)	26,15%

* Calculé tel que décrit par Higgins et Thompson (32). Quand la statistique I² est inférieure à 30%, il est considéré qu'il y a peu d'hétérogénéité statistique entre les études.

Le nombre de sujets à vacciner pour éviter une hospitalisation toutes causes varie de 52,6 à 71,4 selon que la méta-analyse inclue les études randomisées seulement ou l'ensemble des études.

Les résultats de la méta-analyse sont toutefois à interpréter avec précaution compte tenu de l'importante hétérogénéité identifiée pour certains critères de jugement. Selon les auteurs, cette hétérogénéité retrouvée y compris dans l'analyse de sensibilité ne s'intéressant qu'aux essais cliniques, est vraisemblablement due aux modifications de souches circulantes à chaque saison grippale et la variabilité de la sévérité des épidémies annuelles.

Une mise à jour de la méta-analyse de Lee a été publiée uniquement sous forme de poster (43) et n'est donc pas inclus dans ce présent rapport.

Conclusions sur l'efficacité et l'impact

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 dans un essai randomisé mené 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 était de 24,2 % [IC à 95 % : 9,7 %-36,5 %]. Ces résultats sont en outre confirmés par les résultats d'études rétrospectives des données des Centers for Medicare and Medicaid 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 récente, la supériorité du TIV-HD vs le TIV-SD a été démontrée 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% ; IC 95% : 8,1 - 26,5), à la pneumonie (VE relatif = 24,3% ; IC 95% : 13,9-33,4), et aux événements cardiorespiratoires (VE relatif = 18,2% ; IC 95% : 6,8-28,1)

Les résultats de l'étude pivotale et des méta-analyses conduites à partir des essais cliniques et d'études d'impact menés 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 observé aux Etats-Unis est plus limité avec une réduction variant de 8 % à 27 % chez les personnes de 65 ans et plus par rapport au vaccin trivalent à dose standard 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 statistique rencontrée.

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

4. Tolérance

4.1. Données cliniques

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

Au cours de l'étude QHD 00013 (15), la tolérance d'EFLUELDA (QIV-HD) a été évaluée auprès de 1 777 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu EFLUELDA et de 443 ayant reçu un TIV-HD commercialisé (FLUZONE TIV-HD) et 450 ayant reçu un TIV-HD contenant la souche alternative de virus grippal de type B (vaccin expérimental).

Les effets indésirables les plus fréquents survenus suivant l'administration d'EFLUELDA étaient des réactions au site d'injection : douleur au site d'injection (41,3 % dans le groupe QIV-HD 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 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).

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

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

Au vu des données issues de cette étude clinique, le profil de tolérance de EFLUELDA apparaît globalement comparable à celui du FLUZONE HD (TIV-HD). La réactogénicité d'EFLUELDA est légèrement augmentée par rapport au vaccin trivalent haute dose.

La tolérance du vaccin TIV haute dose par rapport au TIV dose standard a principalement été étudiée à partir des essais FIM 05 (16) et FIM 12 (17).

Au cours de la plus large étude FIM 12 (17) (rapport d'étude dossier de l'industriel (non publié) : Final Clinical Study Report .Efficacy Study of Fluzone® High-dose vaccine compared with fluzone® vaccine in elderly adults.), la tolérance du vaccin trivalent haute dose (FLUZONE HD) a été évaluée

auprès de 15 992 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu FLUZONE HD et de 15 991 ayant reçu un vaccin trivalent dose standard (FLUZONE).

A noter, le rapport d'étude ne fait état que des événements indésirables graves et d'intérêt.

Les effets indésirables graves ont été peu fréquents et moins fréquemment rapportés dans le groupe TIV-HD que dans le groupe TIV-SD (8,3 % vs 9,0 %, respectivement). Parmi ceux-ci, trois effets indésirables graves ont été considérés comme reliés au vaccin TIV-HD par l'investigateur : il s'agissait d'un patient ayant présenté une encéphalomyélite aigüe disséminée survenue 117 jours après la vaccination, d'un patient ayant présenté d'une paralysie du nerf crânien VI gauche, survenu un jour après la vaccination et d'un patient présentant un choc hypovolémique survenu un jour après la vaccination. Tous ont eu une évolution favorable ayant conduit à la guérison.

Par ailleurs, 6 sujets ont présenté des paralysies faciales de Bell, toutes considérées par l'investigateur comme non reliées à la vaccination : un dans le groupe TIV-HD survenu 54 jours après vaccination et cinq dans le groupe TIV-SD survenus 205, 78, 193, 10 et 169 jours après la vaccination respectivement. Aucun cas de syndrome de Guillain-Barré n'a été rapporté dans le groupe TIV-HD vs un cas dans le groupe TIV-SD survenu 96 jours après la vaccination considéré comme non relié par l'investigateur. Aucune réaction anaphylactique n'a été rapportée.

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

Dans l'essai FIM 05 (16), la tolérance du vaccin TIV-HD a été évaluée auprès de 2 573 personnes âgées de plus de 65 ans ayant reçu FLUZONE TIV-HD et de 1 260 ayant reçu FLUZONE TIV-SD.

Les effets indésirables les plus fréquents survenus suivant l'administration du TIV-HD étaient 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.

Les effets indésirables systémiques les plus fréquents rapportés après l'administration du TIV-HD étaient des myalgies (21,4 % vs 18,3 %, respectivement), céphalées (16,8 % vs 14,4 %, respectivement) et des malaises (18,0 % vs 14,0 %, respectivement) et de la fièvre (3,6 % vs 2,3%, respectivement).

Les effets indésirables graves ont été peu fréquents et moins fréquemment rapportés dans le groupe TIV-HD que dans le groupe TIV-SD (6,1 % vs 7,4 %, respectivement). Parmi ceux-ci, aucun n'a été considéré comme relié au vaccin par l'investigateur à l'exception de deux cas. Le premier correspondant à une exacerbation d'une maladie de Crohn survenu deux jours après le vaccin HD et le second correspondant à une myasthénie auto-immune survenue un mois après la vaccination par le vaccin SD. Par ailleurs, un cas a présenté une paralysie faciale dans le groupe TIV-HD et un cas syndrome de Guillain-Barré a été rapporté dans le groupe TIV-SD survenus 175 jours après la vaccination considéré non relié à la vaccination.

Un total de 23 décès a été rapporté durant l'étude : 16 sujets du groupe TIV-HD et 7 sujets du groupe TIV-SD. Tous sont survenus plus de 28 jours après la vaccination et aucun décès n'a été considéré par l'investigateur comme relié au vaccin.

Au vu des données issues de ces études cliniques, la tolérance des vaccins à haute dose (TIV-HD ou QIV-HD) apparaît moins bonne que celle des vaccins à dose standard (TIV-SD). La vaccination avec ces vaccins s'accompagne de réactions plus fréquentes : environ 15% de sujets supplémentaires présentent des douleurs après l'injection du TIV-HD comparé au TIV-SD et environ 5% de sujets supplémentaires présentent d'autres réactions locales, des myalgies, des céphalées. Une légère augmentation de la fréquence des réactions modérées à sévères est également constatée.

La tolérance du vaccin quadrivalent EFLUELDA n'a pas été étudiée comparativement à un vaccin quadrivalent dose standard. Les résultats de l'étude QHD 0011 en cours sont attendus pour novembre 2020.

En conclusion, la réactogénicité du vaccin contenant 60 microgrammes d'hémagglutinine de chaque souche virale par dose est donc augmentée par rapport au vaccin trivalent à dose standard contenant 15 µg d'hémagglutinine par souche virale.

La tolérance de EFLUELDA n'a pas été évaluée dans les populations particulières telles que les sujets immunodéprimés, les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les personnes de moins de 65 ans atteints d'une maladie les exposant à un risque de complication de la grippe.

4.2. Données complémentaires

4.2.1. Données post-commercialisation :

Aucune donnée post-commercialisation n'est disponible avec le vaccin quadrivalent HD. Ce vaccin n'étant pas à ce jour commercialisé y compris à l'étranger.

Depuis la première commercialisation du vaccin FLUZONE (TIV-HD) en décembre 2009 aux Etats-Unis et jusqu'à la saison 2018-2019, 13 cas de syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés sur environ 105 millions de doses distribuées soit un taux de 0,12 cas par millions de doses.

4.2.2. RCP :

Certains effets indésirables de fréquence indéterminée rapportés lors de la surveillance post-commercialisation sont mentionnés dans le RCP de EFLUELDA :

- réactions allergiques ou hypersensibilité immédiate, y compris angioedème ;
- thrombocytopénie et lymphadénopathie ;
- dyspnée, respiration sifflante, oppression dans la gorge, douleur oropharyngée et rhinorrhée ;
- vascularité, vasodilatation ;
- hyperémie oculaire ;
- douleur thoracique.

4.2.3. Plan de gestion des risques (PGR) :

Les risques potentiels importants suivis dans le cadre du PGR associé à l'AMM sont :

- Réaction anaphylactique ;
- Syndrome de Guillain-Barré ;
- Névrite (dont paralysie de Bell, névrite optique) ;
- Convulsion ;
- Encéphalomyélite / myélite transverse ;
- Thrombocytopénie ;
- Vascularite.

Conclusions sur la tolérance

Le vaccin EFLUELDA quadrivalent Haute dose présente un profil de tolérance globalement 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 µg d'hémagglutinine au total par dose vs 100 µg).

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.

5. Efficience

Il n'a pas été possible d'entreprendre un modèle d'efficience français en raison des délais d'évaluation souhaités par le Ministère chargé de la santé et du calendrier de la campagne vaccinale annuelle.

Sanofi Pasteur a soumis un modèle d'efficience à la Commission évaluation économique et de santé publique, indiquant que la vaccination des personnes âgées et 65 ans et plus serait coût-efficace. Ce modèle fera l'objet d'une prochaine évaluation par la Commission évaluation économique et de santé publique.

Un examen des modèles d'efficience et des évaluations économiques disponibles dans la littérature a été effectué. Pour évaluer les résultats des modèles et des évaluations économiques (analyses coût-utilité, coût-efficacité et coût-bénéfice) des vaccins haute dose (TIV-HD) contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées, six publications ont été analysées.

Six publications présentaient les résultats d'évaluations économiques dans deux pays (États-Unis et Canada). Une publication présentait les résultats d'une analyse par arbre de décision ; une publication présentait les résultats d'un modèle de Markov ; quatre études présentaient les résultats d'analyses qui appliquaient des paramètres économiques aux personnes ayant participé à un essai clinique pour évaluer l'efficacité du vaccin antigrippal à haute dose.

Toutes les études ont comparé les coûts et les bénéfices d'un vaccin trivalent à haute dose par rapport à d'autres vaccins contre la grippe saisonnière, et aucune étude n'a estimé le rapport coût-efficacité du vaccin EFLUELDA en particulier. Toutes les études, sauf une, ont été financées par Sanofi Pasteur, le fabricant d'EFLUELDA.

5.1. Modèles coût-utilité

Deux études ont utilisé des modèles mathématiques pour estimer le coût-utilité du vaccin trivalent haute dose contre la grippe. L'un de ces modèles a été utilisé pour comparer les coûts et les QALYs perdus pour ce vaccin à deux vaccins différents utilisés aux États-Unis (vaccins trivalent TIV-SD, et quadrivalent à dose standard QIV-SD) (44), tandis que la publication a comparé le vaccin trivalent à haute dose à trois vaccins disponibles aux États-Unis (vaccin trivalent à dose standard, quadrivalent et un vaccin trivalent avec adjuvant) (45). Cette dernière publication a été financée par le « National Institute of General Medical Sciences ».

La première étude (44) a évalué l'impact du vaccin à haute dose 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. Dans cette étude, les taux d'efficacité retenus étaient respectivement de 49 % pour les vaccins TIV-SD et de 50,68 % pour les vaccins QIV-SD, et que l'efficacité relative du vaccin TIV-HD était de 24,24 % par rapport au TIV-SD. Chaque vaccin coûtait 12,39 \$, 19,41 \$ et 32,82 \$ par dose respectivement, et la couverture vaccinale pour la population âgée était de 67 %. L'analyse a été menée dans une perspective sociétale et a permis d'estimer l'évolution de la charge de morbidité au cours d'une saison grippale.

Les QALY perdues à cause de la grippe et les décès ont été estimés en utilisant les services de santé en fonction de l'âge, et deux services de santé pour les cas de grippe (cas non compliqués et cas hospitalisés). La manière exacte dont les QALY ont été calculés à partir des services de santé

pour la grippe n'a pas été indiquée. L'impact éventuel de l'immunité de groupe n'a pas été inclus dans les coûts et bénéfices estimés en raison du modèle statique utilisé.

Cette analyse a fait état d'un RDCR du TIV-HD comparé au TIV-SD de 5299 \$ par QALY, et de 8833 \$ par QALY comparé à l'absence de vaccination. 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.

La deuxième étude (45) 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.

Le RDCR pour le TIV-SD par rapport à l'absence de vaccination était de 3693 \$ par QALY. Le RDCR pour le QIV-SD par rapport au TIV-SD était de 20939 \$ par QALY, et la comparaison du TIV-HD au QIV-SD a donné un RDCR de 31214 \$ par QALY.

5.2. Résultats d'autres études comparant les coûts et les QALYs

Quatre publications étaient des études de type « piggy-back », utilisant les données d'un essai clinique mené pour évaluer l'efficacité relative du vaccin trivalent à haute dose par rapport au vaccin trivalent à dose standard, afin d'évaluer le rapport coût-efficacité ou le rapport coût-bénéfice des deux vaccins. Deux de ces quatre publications étaient des analyses coût-efficacité utilisant des QALY.

La première de ces deux publications était une analyse coût-efficacité des États-Unis (46), appliquant des données économiques à l'essai clinique (17). Cette étude a réalisé l'analyse économique du point de vue du système de sécurité sociale américain Medicare, et également du point de vue de la société. Bien que l'essai clinique ait été mené sur plus d'un an, les chercheurs de cette analyse économique ont retenu un horizon temporel d'une saison grippale, et n'ont donc pas actualisé les coûts ou les bénéfices de la vaccination, sauf pour les QALY perdues en raison des décès associés à l'infection grippale. Les hospitalisations pour affections cardio-respiratoires ont été incluses dans l'analyse, ainsi que les consultations médicales pour la grippe. Les QALY ont été estimées en utilisant une estimation de l'utilité de santé pour la population âgée des États-Unis, et à partir de différentes estimations de l'utilité de santé pour les cas de grippe non hospitalisés et les cas de grippe hospitalisés. Le coût par dose du vaccin à haute dose était de 31,82 \$, contre 12,40 \$ pour le vaccin à dose standard. Ce type d'analyse n'a pas permis d'inclure un impact potentiel sur l'immunité de groupe, car une modélisation n'a pas été utilisée. Le vaccin à dose standard a été dominé par le vaccin à haute dose, car le coût moyen par participant à l'étude était plus faible pour le vaccin à haute dose que pour le vaccin à dose standard, tandis que le vaccin à haute dose était plus efficace pour réduire les hospitalisations pour maladies cardio-respiratoires.

La deuxième analyse « piggy-back » (47) qui a fait état des coûts et des QALYs était une étude canadienne qui a appliqué les coûts canadiens à l'essai clinique de DiazGranados (17). Cette étude était similaire à l'analyse précédente des États-Unis à plusieurs égards, en rapportant les coûts du

point de vue de la société et de Medicare, et l'analyse d'impact comprenait toutes les hospitalisations cardio-respiratoires. Les coûts des vaccins à dose standard différaient de l'étude américaine, en ce sens que le vaccin à dose standard coûtait 5,82 dollars canadiens par dose (environ 4,10 \$ par dose contre 12,40 \$ dans l'étude américaine), mais que le vaccin à haute dose coûtait 31,82 dollars canadiens par dose. Les QALY perdues en raison des décès ont été actualisées à 5% par an, contre 3% dans l'étude américaine. Même avec ces différences entre les deux études, l'étude canadienne a conclu que le vaccin à haute dose dominerait le vaccin à dose standard, en raison des coûts plus faibles par participant à l'étude et d'une plus grande efficacité pour réduire les infections grippales et les complications qui en découlent.

5.3. Résultats des études coûts-bénéfice

Deux études coût-bénéfice de type « piggy-back » ont utilisé deux essais différents d'efficacité du vaccin pour rendre compte de l'impact économique par patient du vaccin à haute dose aux États-Unis.

La première de ces études (48) a évalué l'impact économique en termes de coûts des consultations médicales et des hospitalisations attribuables à l'infection par la grippe à partir d'un essai clinique qui a recruté des résidents des EHPAD (18). Le coût du vaccin à dose standard a été fixé à 12,04 \$, contre 31,82 \$ pour le vaccin à haute dose. Les coûts ont été évalués sur une saison grippale et rapportés du point de vue de Medicare. Les coûts par patient étaient similaires pour tous les participants, mais les coûts moyens globaux étaient inférieurs pour les participants à l'étude ayant reçu le vaccin à haute dose (11084 \$ [IC 95 % : 10628 ; 11541] contre 11490 \$ [IC 95 % : 11034 ; 1196]), bien que les intervalles de confiance se chevauchent pour les deux groupes. Après ajustement pour les clusters, la différence moyenne des coûts par patient était de 546 \$ [IC 95 % : 153 ; 939]), les différences les plus importantes concernant les admissions en hospitalisation non aiguë (85 \$ [IC 95 % : 2 ; 168]) et les coûts des médecins (106 \$ [IC 95 % : 44 ; 160]).

La deuxième étude coûts-bénéfice (49) a utilisé un essai clinique avec la population de vétérans américains (40) pour estimer les coûts sur cinq saisons de grippe aux États-Unis, en comparant les coûts générés par les participants vaccinés avec le vaccin à haute dose aux participants vaccinés avec le vaccin à dose standard. Les coûts d'hospitalisation comprenaient les admissions à l'hôpital pour des maladies cardio-respiratoires, et les coûts du vaccin ont été fixés à 12,21 dollars pour le vaccin à dose standard et à 23,48 dollars pour le vaccin à haute dose, soit beaucoup moins que les autres études économiques qui ont pris en compte le vaccin à haute dose. Le taux d'hospitalisation était plus faible pour les participants à l'étude qui ont reçu le vaccin à haute dose (0,114 par année-personne [IC 95 % : 0,108 ; 0,121]) que pour les participants qui ont reçu le vaccin à dose standard (0,132 par année-personne [IC 95 % : 0,132 ; 0,133]), ce qui a contribué à réduire davantage les coûts des soins de santé pour ces participants (économies moyennes de 202 \$ par patient [IC 95 % : 115 ; 280]).

Conclusions sur l'efficience

Compte tenu des délais d'évaluation souhaités par le Ministère chargé de la santé et du calendrier de la campagne vaccinale annuelle en France, la HAS n'a pas été en mesure d'établir un modèle indépendante adapté au contexte français pour évaluer l'efficience du vaccin quadrivalent haute dose chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Toutes les études médico-économiques identifiées ont été réalisées en Amérique du Nord et sont donc difficilement transposables au contexte français.

Sur les six analyses économiques qui ont examiné le rapport coût-efficacité ou le rapport coût-bénéfice du vaccin trivalent à haute dose, cinq ont été financées par le fabricant du vaccin et une seule a été financée de manière indépendante.

Parmi les six études, deux ont utilisé des modèles mathématiques pour estimer le rapport coût-efficacité du nouveau vaccin par rapport au vaccin trivalent à dose standard et à d'autres vaccins, et deux ont rapporté le rapport coût-efficacité du vaccin à haute dose en appliquant les coûts au nombre de consultations médicales et d'hospitalisations rapporté dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité du vaccin. Toutes les études ont indiqué que le vaccin à haute dose serait très coût-efficace. Les deux autres études ont rapporté des résultats favorables à partir d'analyses coûts-bénéfices qui ont également appliqué les coûts aux consultations médicales et aux hospitalisations d'autres essais cliniques.

Toutes les études ont conclu que le vaccin à haute dose serait coût-efficace pour les populations indiquées, soit en indiquant un RDCR favorable, soit en indiquant que le coût supplémentaire du vaccin serait compensé par des économies sur les coûts d'hospitalisation et potentiellement un bénéfice économique net. Les études de type « piggy-back » ont supposé que le vaccin à haute dose réduit le taux d'hospitalisation pour un plus grand nombre d'affections que les modèles mathématiques, en particulier le modèle indépendant de Raviotta (45), en supposant une efficacité relative du vaccin de 17,7% contre les hospitalisations cardio-respiratoires (et une efficacité relative du vaccin contre d'autres affections, non limitées à la définition restreinte des hospitalisations dues à la grippe) par rapport au vaccin à dose standard. Dans l'autre étude de modélisation réalisée par Chit (44), les chercheurs ont estimé une modeste réduction du taux d'hospitalisations dues aux maladies cardio-respiratoires (81 hospitalisations de moins pour 100 000 personnes vaccinées) par rapport à la réduction signalée dans l'étude FIM12 (17) qui faisait état d'une réduction de 575 hospitalisations pour 100 000 personnes vaccinées. La différence entre les deux réductions estimées est due à la différence des sources de données, car l'analyse par Chit a utilisé des hospitalisations cardio-respiratoires attribuables à la grippe estimée à partir des données et des analyses compilées par le CDC, mais les analyses de type « piggy-back » ont utilisé les réductions signalées lors des essais cliniques. Les définitions des hospitalisations cardio-respiratoires imputables à la grippe pourraient ne pas être les mêmes entre les deux sources de données, d'où la différence dans les réductions estimées dues à la vaccination et les différences ultérieures dans les estimations de l'efficience.

Plusieurs analyses s'intéressent à des définitions différentes des hospitalisations pertinentes dont les hospitalisations dues à une pneumonie et à d'autres maladies cardio-respiratoires ou respiratoires. On ne dispose pas de détails exacts sur la manière dont les hospitalisations ont été identifiées, de sorte qu'on ne sait pas exactement dans quelle mesure ces définitions sont sensibles et si elles ont concerné uniquement des hospitalisations attribuables à la grippe.

Le prix des vaccins a varié selon les études. Les coûts minimum et maximum du vaccin trivalent à dose normale étaient respectivement de 5,82 dollars canadiens (environ 4,20 dollars américains) et de 12,39 dollars américains, contre 16,15 dollars américains et 19,41 dollars américains pour le vaccin quadrivalent à dose standard, et 23,48 dollars américains et 32,82 dollars américains pour le vaccin trivalent à haute dose. Toutes les études de modélisation qui ont fait état d'estimations de l'efficacité du vaccin trivalent à haute dose ont utilisé l'efficacité relative estimée à 24,2 % par rapport au vaccin trivalent à dose standard. L'efficacité absolue du vaccin trivalent à dose standard était de 49 % dans une analyse et de 39 % dans une autre. L'étude de Raviotta n'a pas fait état de l'estimation de l'efficacité du vaccin quadrivalent à dose standard, tandis que l'étude de Chit a indiqué que ce vaccin quadrivalent n'était que 1,68% plus efficace pour prévenir

l'infection grippale que le vaccin trivalent à dose standard (50,68% contre 49%). Il est important de noter que toutes les études ont supposé une efficacité égale de tous les vaccins pour toutes les souches de grippe, même si l'étude pivot qui a estimé l'efficacité du vaccin trivalent à dose élevée a fait état d'une plus grande efficacité dans la prévention de l'infection par la grippe H3N2 que les souches H1N1 et B (17).

Tableau 23. Analyses économiques du vaccin trivalent à haute dose et d'autres vaccins contre la grippe saisonnière chez les personnes âgées

Référence	Pays	Type de modèle	Comparateurs	Couverture vaccinale	Efficacité	Perspective	Horizon temporel	Taux d'actualisation	« Outcomes »	RDCR	Coût des vaccins	Utilités de santé	Source de financement
Chit 2015 (44)	Etats-Unis	Arbre décisionnel	TIV-SD QIV-SD TIV-HD	67 %	TIV-SD : 49 % QIV-SD : 50,68 % TIV-HD : (rel à TIV-SD) 24,24 %	Sociétal	1 saison grip-pale	3 %	Cas de grippe Les consultations médicales pour la grippe Hospitalisations pour la grippe Décès dus à la grippe	TIV-HD vs TIV-SD : \$5299/QALY TIV-HD vs aucun vac. : \$8833/QALY TIV-SD vs aucun vac. : \$11331/QALY QIV-SD vs aucun vac. : \$15001/QALY	TIV-SD : \$12,39 QIV-SD : \$19,41 TIV-HD : \$32,82	Utilités dépendantes de l'âge pour l'état de santé, utilités pour les infections non compliquées et les infections hospitalisées	Sanofi
Raviotta 2016 (45)	Etats-Unis	Markov	TIV-SD QIV-SD TIV-SD-ADJ TIV-HD	64,7 %	TIV-SD : 39 % QIV-SD : ?? % TIV-HD : (rel à TIV-SD) 24,2 %	Sociétal	1 saison grip-pale	3 %	Cas de grippe Hospitalisations pour la grippe Décès dus à la grippe	TIV-SD vs aucun vacc. : \$3693/QALY QIV-SD vs TIV-SD : \$20939/QALY TIV-HD vs QIV-SD : \$31214/QALY	TIV-SD : \$10,69 QIV-SD : \$16,15 TIV-HD : \$31,20	Une estimation de l'utilité pour un cas de grippe, avec une estimation de l'utilité pour les personnes âgées	National Institute of General Medical Sciences

Référence	Pays	Type de modèle	Comparsateurs	Couverture vaccinale	Efficacité	Perspective	Horizon temporel	Taux d'actualisation	« Outcomes »	RDCR	Coût des vaccins	Utilités de santé	Source de financement
Chit 2015 (46)	Etats-Unis	Pas de modèle, « piggy-back » d'un essai clinique	TIV-SD TIV-HD	-	-	Sociétal, « Medicare »	1 saison grip-pale	3 %	Cas de grippe Les consultations médicales pour la grippe Hospitalisations pour la grippe Troubles cardio-respiratoires Décès dus à la grippe	TIV-SD a été dominé	TIV-SD : \$12,04 TIV-HD : \$31,82	Une estimation de l'utilité pour un cas et « outcome » de grippe, avec une estimation de l'utilité pour les personnes âgées	Sanofi
Becker 2016 (47)	Canada	Pas de modèle, « piggy-back » d'un essai clinique	TIV-SD TIV-HD	-	-	Sociétal, « Medicare »	1 saison grip-pale	5 %	Cas de grippe Les consultations médicales pour la grippe Hospitalisations pour la grippe Troubles cardio-respiratoires Décès dus à la grippe	TIV-SD a été dominé	TIV-SD : \$5,82 CAD TIV-HD : \$31,82 CAD	Une estimation de l'utilité pour un cas et « outcome » de grippe, avec une estimation de l'utilité pour les personnes âgées	Sanofi
Shireman 2019 (48)	Etats-Unis	Pas de modèle, « piggy-back »	TIV-SD TIV-HD	-	-	« Medicare »	1 saison	-	Les consultations	Bénéfice net de \$546 par patient	TIV-SD : \$12,04	-	Sanofi

Référence	Pays	Type de modèle	Comparsateurs	Couverture vaccinale	Efficacité	Perspective	Horizon temporelle	Taux d'actualisation	« Outcomes »	RDCR	Coût des vaccins	Utilités de santé	Source de financement
		back » d'un essai clinique					grip-pale		médicales pour la grippe Hospitalisations pour la grippe		TIV-HD : \$31,82		
Van Aalst 2019 (49)	Etats-Unis	Pas de modèle, « piggy-back » d'un essai clinique	TIV-SD TIV-HD	-	-	« Medicare »	Durée de l'essai clinique (5 saisons grip-pales)	-	Hospitalisation pour maladie cardio-respiratoire	Bénéfice net de \$202 par patient	TIV-SD : \$12,21 TIV-HD : \$23,48	-	Sanofi

6. Recommandations internationales

Le vaccin QIV-HD n'est pas encore commercialisé mais le sera la saison prochaine en Amérique du Nord.

Tableau 24 : Recommandations à l'étranger pour le vaccin quadrivalent haute-dose :

Pays	Date d'AMM	Date de 1ere commercialisation	Recommandations vaccinales (OUI/NON/Evaluation en cours)	Périmètres de la recommandation	Pro-gramme vaccinal	Prise en charge et conditions
Etats-Unis	Novembre 2019	Prévue en 2020	Evaluation à venir	NA	NA	NA

Tableau 25 : Recommandations à l'étranger pour le vaccin trivalent haute-dose :

Pays	Date d'AMM	Date de commercialisation	Recommandations vaccinales	Programme vaccinal	Périmètres de la recommandation	Prise en charge
Etats-Unis (ACIP) (50)	2009	2010	Oui	<p>Oui, 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"> - tous les enfants de 6 à 59 mois ; - toutes les personnes âgées ≥50 ans; - les adultes et enfants avec une maladie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, neurologique, hématologique ou métabolique ; - les personnes immunodéprimées ; - les femmes enceintes ; - les obèses ; - les personnes résidents en maisons de retraite ou en établissements de soins de longue durée ; - les enfants et adolescents recevant de l'aspirine et à risque de Syndrome de Reye ; - les Amérindiens. - les professionnels de santé ou les personnes en contact et aidants de personnes à risque 	<p>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.</p>	Oui
Canada (NACI) (51)	2015	2016	Oui	<p>Oui, 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"> - tous les enfants de 6 à 59 mois ; - toutes les personnes âgées ≥50 ans; 	<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>Il n'y a pas suffisamment de preuves pour faire des recommandations préférentielles sur l'utilisation du vaccin trivalent adjuvanté ou QIV-SD par rapport aux TIV-SD</p>	Oui

Pays	Date d'AMM	Date de commercialisation	Recommandations vaccinales	Programme vaccinal	Périmètres de la recommandation	Prise en charge
				<ul style="list-style-type: none"> - les adultes et enfants avec une maladie chronique pulmonaire, cardiovasculaire, rénale, hépatique, neurologique, hématologique ou métabolique ; - les personnes atteintes de cancers et immunodéprimées ; - les femmes enceintes ; - les obèses ; - les personnes résidents en maisons de retraite ou en établissements de soins de longue durée ; - les enfants et adolescents recevant de l'aspirine et à risque de Syndrome de Reye ; - les indigènes. - les professionnels de santé ou les personnes en contact et aidants de personnes à risque 	ou entre le vaccin trivalent adjuvanté, le TIV-HD et le QIV-SD.	
Australie (ATAGI) (52)	2017	2018	Oui	Oui, la vaccination est recommandée en routine chez tous les sujets de plus de 6 mois qui n'ont pas de contre-indications.	Les TIV améliorés (TIV-HD ou adjuvé) 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.	Oui Pour les plus de 65 ans, femmes enceintes, enfants à risque, les autochtones (seulement Flud vaccin adjuvé)
Royaume-Uni (JCVI) (53, 54)	2019	2019-2020	Oui	<p>Oui, la vaccination est recommandée pour :</p> <ul style="list-style-type: none"> - toutes les personnes âgées de 2 à 10 ans (mais pas plus de onze ans) au 31 août 2019 - les personnes âgées de six mois à moins de 65 ans à risque clinique - toutes les femmes enceintes - les personnes âgées de 65 ans et plus (y compris celles qui auront 65 ans au 31 mars 2020) 	<p>Pour la vaccination des personnes âgées de 65 ans et plus, il est recommandé d'utiliser les vaccins suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vaccin TIV adjuvanté (aTIV) - Vaccin TIV-HD <p>Le vaccin QIV sur culture cellulaire (QIVc) peut être utilisé dans cette tranche d'âge si le TIV-adjuvé ou le TIV-HD ne sont pas disponibles. Le</p>	<p>OUI programme NHS à destination des enfants âgés de 2 à 10 ans ; ceux âgés de 6 mois à moins de 65 ans à risque clinique ; les femmes enceintes ; les adultes âgés de 65 ans et plus ; ceux qui sont hébergés dans des maisons de soins de longue durée ; les aidants de personnes immunodéprimées</p> <p>Le vaccin TIV-HD n'est pas éligible au remboursement par le</p>

Pays	Date d'AMM	Date de commercialisation	Recommandations vaccinales	Programme vaccinal	Périmètres de la recommandation	Prise en charge
				<ul style="list-style-type: none"> - les personnes vivant dans des maisons de soins de longue durée ou d'autres établissements de soins de longue durée - les aidants - les contacts familiaux des personnes immunodéprimées. 	QIVc est recommandé préférentiellement par rapport aux TIV-SD ou QIV-SD sur culture d'œufs (TIVe/QIVe),	programme du NHS en raison de son prix significativement plus élevé

7. Recommandations

Dans le cadre de la demande d'inscription au calendrier vaccinal français du vaccin EFLUELDA par le laboratoire Sanofi Pasteur et de la demande du cabinet du Ministre chargé de la santé, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les caractéristiques du vaccin EFLUELDA contenant une concentration de 60 µg des quatre antigènes grippaux, soit une concentration 4 fois supérieure à celle des vaccins grippaux standard ainsi que son AMM limitée aux personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Une immunogénicité équivalente du vaccin EFLUELDA quadrivalent haute dose versus du vaccin trivalent à haute dose (FLUZONE HD non disponible en France) vis-à-vis des trois souches communes et un effet supérieur vis-à-vis de la souche B additionnelle ;
- L'efficacité supérieure chez les personnes de 65 ans et plus du vaccin trivalent haute dose (FLUZONE HD non disponible en France) à celle du vaccin trivalent à dose standard démontrée dans les essais cliniques et confirmée par des méta-analyses avec une réduction relative des cas de grippe virologiquement confirmés de 24,2 % [9,7% - 36,5 %] ; supériorité démontrée en particulier vis-à-vis de la souche A (H3N2) 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 ;
- L'impact du vaccin trivalent haute dose (FLUZONE HD non disponible en France) sur la réduction des hospitalisations pour grippe ou affections respiratoires ou affections cardio-vasculaires observé aux Etats-Unis variant de 8 % à 27 % chez les personnes de 65 ans et plus par rapport au vaccin trivalent à dose standard selon les études et les saisons grippales ;
- L'absence de démonstration formelle dans cette tranche d'âge d'un impact supplémentaire sur la réduction des hospitalisations toutes causes compte tenu de l'hétérogénéité des résultats présentés limitant leur interprétation ;
- L'absence d'impact supplémentaire démontré du vaccin sur la réduction de la mortalité ou encore sur le déclin fonctionnel dans les populations âgées ;
- Le profil de tolérance satisfaisant d'EFLUELDA mettant en évidence une réactogénicité accrue du vaccin par rapport aux vaccins à dose standard tant locale que systémique sans augmentation des effets indésirables ayant un caractère de gravité. Parmi ces effets les plus fréquents sont des douleurs au point d'injection (35,6 % dans le groupe TIV-HD vs 24,3% dans le groupe TIV-SD), des érythèmes (14,9 % vs 10,8%, respectivement), des gonflements (8,9 % vs 5,8%, respectivement), des myalgies (21,4 % vs 18,3 %, respectivement), des céphalées (16,8 % vs 14,4 %, respectivement) ou des malaises (18,0 % vs 14,0 %, respectivement).

Si la HAS reconnaît un bénéfice additionnel d'EFLUELDA sur la réduction des cas de grippe et des hospitalisations associées (recommandation niveau A) par rapport au vaccin trivalent à dose standard, ce bénéfice reste cependant modeste puisque ce vaccin permet, selon les saisons grippales, une réduction de l'incidence des cas de grippe d'en moyenne 0,5 point et une réduction de l'incidence des hospitalisations pour affections respiratoires de 0,5 point chez les personnes de plus de 65 ans vaccinées par EFLUELDA. Toutefois, au vu des taux élevés de couverture vaccinale (vaccination antérieure contre la grippe ou le pneumocoque) observés dans la population des études, la transposabilité des résultats à la population française pourrait favoriser l'impact d'EFLUELDA en France.

Ainsi, s'agissant d'un vaccin induisant une meilleure protection chez les personnes âgées par rapport aux vaccins trivalents dose standard, **la HAS 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. 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 éligibles aux recommandations vaccinales.

La HAS regrette cependant :

- L'absence de données permettant d'évaluer l'efficacité clinique d'EFLUELDA par rapport aux autres vaccins tétravalents actuellement disponibles en France produits sur œufs embryonnés ou sur culture cellulaire ou à d'autres vaccins améliorés comme le vaccin adjuvé qui n'est plus commercialisé en France depuis 2011 ; données nécessaires pour justifier d'une recommandation particulière de ce vaccin à destination des plus de 65 ans ;
- De n'avoir pu évaluer le ratio coût/efficacité de la vaccination par EFLUELDA chez les plus de 65 ans comparé aux vaccins actuellement disponibles en France en l'absence de modèle médico-économique indépendant spécifique adapté à la situation française, son développement aurait nécessité plusieurs mois de travaux supplémentaires, ce qui était incompatible avec les délais d'évaluation souhaités par le Ministère chargé de la santé et le calendrier de la campagne vaccinale annuelle.

Par ailleurs, la HAS insiste sur **l'intérêt de disposer de nouveaux vaccins contre la grippe conférant une meilleure protection afin de renforcer l'offre vaccinale en matière de prévention contre la grippe saisonnière.** D'autres vaccins améliorés sont en cours de développement.

La HAS souligne que le vaccin EFLUELDA n'est pas soumis à prescription médicale obligatoire et que tous les professionnels de santé habilités à vacciner dans le cadre de la campagne de vaccination contre la grippe saisonnière annuelle pourront réaliser l'acte vaccinal.

Enfin, la HAS rappelle le lourd tribut de la grippe saisonnière chez les personnes âgées en France avec un nombre de décès attribuables estimé entre 8 000 et 14 500 au cours des trois dernières saisons grippales dont la très grande majorité sont rapportés chez les personnes de plus de 65 ans. Ces décès peuvent résulter d'épisodes de détresse respiratoire aigüe mais également de complications liées à la survenue de surinfections bactériennes ou de décompensations de maladies chroniques ou d'événements cardiovasculaires.

La HAS insiste donc sur la nécessité d'augmenter la couverture vaccinale antigrippale de cette population estimée en France à environ 51,0% en 2018-2019, insuffisante par rapport à l'objectif de 75% de couverture vaccinale fixé par l'Organisation Mondiale de la Santé, ainsi que sur l'importance de vacciner l'ensemble des professionnels de santé en contact avec ces personnes à risque de complications et de décès.

Elle rappelle l'impact positif que pourrait avoir une couverture vaccinale contre la grippe élevée en situation de co-circulation du virus SARS-CoV-2 et de virus grippaux, en réduisant le recours au système de soins et l'importance de renforcer les "gestes barrières" pour limiter la propagation du virus grippal lors d'une épidémie.

Références bibliographiques

1. Ministère des solidarités et de la santé. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2020.
https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2020-2.pdf
2. Santé publique France, Centre national de référence des virus des infections respiratoires, Réseau Sentinelles. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019. BEH 2019;28:552-63
3. Pivette M, de Lauzun V, Nicolay N, Scanff A, Huber B. Caractéristiques des hospitalisations avec diagnostic de grippe, France, 2012–2017 Med Mal Infect 2019;49(4):S107
4. Santé publique France. La grippe : données [En ligne] 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/donnees/#tabs>
5. Tissot E, Champigneulle C, Stoll J, Tessier S. Couverture vaccinale des résidents et du personnel dans les établissements pour personnes âgées de Bourgogne et de Franche-Comté. Rapport d'enquête 2011. Saint-Maurice: SPF; 2012.
<https://www.santepubliquefrance.fr/regions/bourgogne-franche-comte/documents/rapport-synthese/2012/couverture-vaccinale-des-residents-et-du-personnel-dans-les-etablissements-pour-personnes-agees-de-bourgogne-et-de-franche-comte.-rapport-d-enquete>
6. Santé publique France. Bulletin de santé publique vaccination. Octobre 2019. Vaccination. Couverture vaccinale antigrippale chez les professionnels de santé. Saint-Maurice: SPF; 2019.
<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/vaccination/documents/bulletin-national/bulletin-de-sante-publique-vaccination.-octobre-2019>
7. Gautier A, Chemlal K, Jestin C. Adhésion à la vaccination en France : Résultats du Baromètre santé 2016. BEH 2017;Hors-Série:21-7
8. Santé publique France. Perception et adhésion à la vaccination en France. Saint-Maurice: SPF; 2018.
<https://professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination/Perception-et-adhesion-a-la-vaccination-en-France>
9. Chyderiotis S, Gautier A, Jestin C. Perceptions et comportements des 65-75 ans vis-à-vis de la vaccination contre la grippe saisonnière en France en 2016. BEH 2017;22:476-81
10. Weinberger B, Herndler-Brandstetter D, Schwanninger A, Weiskopf D, Grubeck-Loebenstien B. Biology of immune responses to vaccines in elderly persons. Clin Infect Dis 2008;46(7):1078-84
<http://dx.doi.org/10.1086/529197>
11. Lang PO, Mendes A, Socquet J, Assir N, Govind S, Aspinall R. Effectiveness of influenza vaccine in aging and older adults: comprehensive analysis of the evidence. Clin Interv Aging 2012;7:55-64
<http://dx.doi.org/10.2147/cia.S25215>
12. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2012;12(1):36-44
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(11\)70295-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(11)70295-x)
13. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS concernant les vaccins antigrippaux – novembre 2012. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2012;87:461-76
14. 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
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.023>

15. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 65 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019;37(39):5825-34
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.016>
16. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. Randomized, double-blind controlled phase 3 trial comparing the immunogenicity of high-dose and standard-dose influenza vaccine in adults 65 years of age and older. *J Infect Dis* 2009;200(2):172-80
<http://dx.doi.org/10.1086/599790>
17. 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
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
18. Gravenstein S, Davidson HE, Taljaard M, Ogarek J, Gozalo P, Han L, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. *Lancet Respir Med* 2017;5(9):738-46
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30235-7](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30235-7)
19. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK. Corrections. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15(3):263
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70070-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70070-8)
20. Shay DK, Chikarige Y, Kelman J, Forshee RA, Foppa IM, Werneck M, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among us medicare beneficiaries in preventing postinfluenza deaths during 2012-2013 and 2013-2014. *J Infect Dis* 2017;215(4):510-7
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiw641>
21. Richardson DM, Medvedeva EL, Roberts CB, Linkin DR. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination in community-dwelling veterans. *Clin Infect Dis* 2015;61(2):171-6
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ261>
22. Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, et al. Relative vaccine effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among veterans health administration patients. *J Infect Dis* 2018;217(11):1718-27
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiy088>
23. Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine* 2018;36(45):6683-7
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.09.050>
24. Izurieta HS, Chikarige Y, Kelman JA, Forshee R, Qiang Y, Werneck M, et al. Statin use and risks of influenza-related outcomes among older adults receiving standard-dose or high-dose influenza vaccines through medicare during 2010-2015. *Clin Infect Dis* 2018;67(3):378-87
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciy100>
25. World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924. Dans: WHO Expert committee on biological standardization. Geneva: WHO; 2017.
https://www.who.int/biologicals/expert_committee/WHO_TRS_1004_web_Annex_9.pdf?ua=1
26. Samson SI, Leventhal PS, Salamand C, Meng Y, Seet BT, Landolfi V, et al. Immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines* 2019;18(3):295-308
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2019.1575734>
27. Tsang P, Gorse GJ, Strout CB, Sperling M, Greenberg DP, Ozol-Godfrey A, et al. Immunogenicity and safety of Fluzone® intradermal and high-dose influenza vaccines in older adults ≥ 65 years of age: A randomized, controlled, phase II trial. *Vaccine* 2014;32(21):2507-17
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.074>
28. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety,

immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine* 2013;31(6):861-6
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.013>

29. Keitel WA, Atmar RL, Cate TR, Petersen NJ, Greenberg SB, Ruben F, et al. Safety of high doses of influenza vaccine and effect on antibody responses in elderly persons. *Arch Intern Med* 2006;166(10):1121-7
<http://dx.doi.org/10.1001/archinte.166.10.1121>

30. Couch RB, Winokur P, Brady R, Belshe R, Chen WH, Cate TR, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007;25(44):7656-63
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.042>

31. Study of Fluzone® Influenza Virus Vaccine 2011-2012 Formulation (intramuscular route) among adults. . Bethesda: ClinicalTrials.gov; 2011.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01430819?view=results>

32. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58
<http://dx.doi.org/10.1002/sim.1186>

33. Nace DA, Lin CJ, Ross TM, Saracco S, Churilla RM, Zimmerman RK. Randomized, controlled trial of high-dose influenza vaccine among frail residents of long-term care facilities. *J Infect Dis* 2015;211(12):1915-24
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiu622>

34. Merani S, Kuchel GA, Kleppinger A, McElhaney JE. Influenza vaccine-mediated protection in older adults: Impact of influenza infection, cytomegalovirus serostatus and vaccine dosage. *Exp Gerontol* 2018;107:116-25
<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.09.015>

35. Kim JH, Talbot HK, Mishina M, Zhu Y, Chen J, Cao W, et al. High-dose influenza vaccine favors acute plasmablast responses rather than long-term cellular responses. *Vaccine* 2016;34(38):4594-601
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.018>

36. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-

dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine* 2015;33(38):4988-93
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.006>

37. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, Rabbani R, Zarychanski R, Abou-Setta AM, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35(21):2775-80
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.092>

38. Gravenstein S, Davidson HE, Han LF, Ogarek JA, Dahal R, Gozalo PL, et al. Feasibility of a cluster-randomized influenza vaccination trial in U.S. nursing homes: Lessons learned. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(3):736-43
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2017.1398872>

39. Gravenstein S, Dahal R, Gozalo PL, Davidson HE, Han LF, Taljaard M, et al. A cluster randomized controlled trial comparing relative effectiveness of two licensed influenza vaccines in US nursing homes: Design and rationale. *Clin Trials* 2016;13(3):264-74
<http://dx.doi.org/10.1177/1740774515625976>

40. Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, Mahmud SM, Thommes EW, Lee JKH, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019;37(11):1484-90
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.063>

41. Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, et al. Effect of age on relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines among US Medicare Beneficiaries Aged ≥65 Years. *J Infect Dis* 2019;220(9):1511-20
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz360>

42. 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 Rev Vaccines* 2018;17(5):435-43
<http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2018.1471989>

43. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Shit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine for older adults by circulating strain and antigenic

match: A systematic review and meta-analysis [2745]. *Open Forum Infect Dis* 2019;6:S966-S7

44. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine* 2015;33:734-41
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.10.079>

45. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, et al. Cost-effectiveness and public health effect of influenza vaccine strategies for U.S. elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2016;64(10):2126-31
<http://dx.doi.org/10.1111/jgs.14323>

46. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015;15(12):1459-66
[http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(15\)00249-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(15)00249-2)

47. Becker DL, Chit A, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. High-dose inactivated influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose inactivated influenza vaccine in Canadian seniors. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(12):3036-42
<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1215395>

48. Shireman TI, Ogarek J, Gozalo P, Zhang T, Mor V, Davidson HE, et al. Cost Benefit of High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine in a Long-Term Care Population During an A/H1N1-Predominant Influenza Season. *J Am Med Dir Assoc* 2019;20(7):874-8
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2018.12.003>

49. van Aalst R, Russo EM, Neupane N, Mahmud SM, Mor V, Wilschut J, et al.

Economic assessment of a high-dose versus a standard-dose influenza vaccine in the US Veteran population: Estimating the impact on hospitalization cost for cardio-respiratory disease. *Vaccine* 2019;37(32):4499-503
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.066>

50. 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
<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6803a1>

51. 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

52. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Statement on the administration of seasonal influenza vaccines in 2019. Melbourne: Australian Government Department; 2019.
<https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-advice-on-seasonal-influenza-vaccines-in-2019.pdf>

53. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Advice on influenza vaccines for 2020/21. London: JCVI; 2019.
<https://app.box.com/s/t5ockz9bb6xw6t2mrrzb144njplimfo0/file/529004924372>

54. Department of Health and Social Care, Public Health England. The national flu immunisation programme 2019/20. London: NHS ; 2019.
<https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/annual-national-flu-programme-2019-to-2020-1.pdf>

Abréviations et acronymes

HAS	Haute Autorité de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTV	Commission Technique des Vaccinations
DCIR	Datamart de Consommation Inter Régime
EHPAD	Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes
EI	Évènement Indésirable
EIG	Évènement Indésirable Grave
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
FAS	Population totale d'analyse (Full Set Analysis)
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HD	Haute Dose
HR	Hazard Ratio
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95%
IHA	Inhibition de l'Hémagglutination
IM	Intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
Ly	Année de vie (life year)
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
NA	Neuraminidase
NACI	National Advisory Committee on Immunization
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PGR	Plan de Gestion des Risques
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie (quality-adjusted life year)
QIV	Vaccin Quadrivalent inactivé contre la grippe
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCE	Ratio Coût-Efficacité
RR	Risk Ratio

rVE	Efficacité Vaccinale relative
SD	Standard Dose
SNDS	Système national des données de santé
TIV	Vaccin Trivalent inactivé contre la grippe
VE	Efficacité Vaccinale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vs	Versus

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

