



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

FLUENZ TETRA[®]

(vaccin grippal, vivant atténué nasal tétravalent)

AstraZeneca

Date de validation par la CEESP : 9 juin 2015

Sommaire

Abréviations	4
1. Avis de la CEESP	5
1.1 Objectif et contexte de l'étude	5
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	5
1.2.1 Analyse coût-efficacité.....	5
1.2.2 Analyse d'impact budgétaire	5
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience.....	6
1.4 Données complémentaires.....	7
2. Annexe 1 – Contexte de la demande	8
2.1 Objet de la demande	8
2.2 Produit et indication concernés par la demande	8
2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	9
2.4 Recommandations vaccinales du Haut Conseil de Santé Publique.....	9
2.5 Historique du remboursement	10
2.6 Documents support de l'analyse critique	11
3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	12
3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée.....	12
3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs.....	12
3.1.2 Analyse critique de l'objectif	12
3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique	12
3.2.1 Les choix structurants tels que présentés par les auteurs	12
3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants.....	13
3.3 La modélisation	15
3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs	15
3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation	21
3.4 Mesure et valorisation des états de santé.....	24
3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs	24
3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé	25
3.5 Mesure et valorisation des coûts.....	26
3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs	26
3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts.....	28
3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité	31
3.6.1 Présentation par les auteurs.....	31
3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité	38
4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique	41
5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel	42
Bibliographie	50

Abréviations

AMM.....	autorisation de mise sur le marché
ASMR....	amélioration du service médical rendu
CCAM ...	classification commune des actes médicaux
CEESP..	Commission évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CTV.....	Comité Technique des Vaccinations
ENCC....	échelle nationale des coûts complets
GHM.....	groupe homogène de malades
HAS.....	Haute Autorité de santé
HCSP....	Haut Conseil de Santé Publique
INSEE....	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
MCO.....	médecine chirurgie obstétrique
PMSI	programme médicalisé des systèmes d'information
PPTTC ..	prix public toutes taxes comprises
QALY	<i>quality adjusted life year</i>
RDCR....	ratio différentiel coût-résultat
TIV.....	<i>Trivalent inactivated vaccine</i>

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'étude analysée évalue l'efficience du vaccin Fluenz Tetra® dans la prévention de la grippe saisonnière, chez les enfants et adolescents âgés de 2 ans à moins de 18 ans **à risque de complications graves de la grippe**, par rapport au vaccin contre la grippe saisonnière trivalent injectable. Cette indication est en accord avec la population actuellement ciblée par les recommandations vaccinales françaises (calendrier vaccinal 2015) et l'AMM du vaccin (exclusion des enfants de moins de 2 ans et enfants présentant un asthme sévère). Un objectif secondaire est d'évaluer l'efficience d'une nouvelle stratégie vaccinale visant à protéger par Fluenz Tetra® la population totale des enfants de 2 ans à moins de 18 ans indépendamment des facteurs de risque, correspondant à l'indication plus large de l'AMM.

Cette évaluation soutient une demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics, pour laquelle l'industriel revendique un SMR important et une ASMR de niveau II.

La demande d'inscription répond aux critères énoncés par le décret, compte tenu notamment du fait qu'il est revendiqué un impact sur les conditions de prise en charge des malades.

En France, le Haut Conseil de Santé Publique (HCSP) s'est prononcé en 2014 en faveur de l'utilisation du vaccin grippal nasal Fluenz Tetra® dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe. Il souligne l'intérêt de ce vaccin en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune mais il ne recommande pas de façon préférentielle l'utilisation de ce vaccin quadrivalent par rapport aux vaccins trivalents inactivés.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'étude médico-économique relative à Fluenz Tetra® est considérée comme acceptable bien qu'elle soulève des réserves importantes par rapport aux recommandations méthodologiques de la HAS. Ces réserves ne compromettent pas la validité de l'étude, mais elles augmentent l'incertitude attachée aux résultats. Ces réserves portent sur :

- l'absence de prise en compte de comparateurs pertinents dans l'analyse ;
- le choix du critère de l'analyse principale (coût par année de vie supplémentaire) et l'incertitude associée à l'estimation des utilités ;
- les choix de valeurs de paramètres peu conservateurs notamment pour l'efficacité et pour la durée d'immunité conférée par le vaccin pour laquelle l'incertitude n'a pas été évaluée dans l'analyse de référence.

Ces réserves sont détaillées dans l'annexe de l'avis.

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

Une évaluation économique doit impérativement être déposée par l'industriel pour que le dossier soit recevable et qu'une conclusion de la CEESP en termes d'efficience puisse être formulée. En revanche, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à l'appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

L'étude proposée par l'industriel teste l'efficience d'une substitution des vaccins inactivés injectables (TIV) par Fluenz Tetra® chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque de complications grave de la grippe (recommandation française), à partir d'un modèle de transmission dynamique déterministe qui permet de mesurer l'effet direct et indirect de la vaccination. La CEESP note que la substitution de la vaccination par Fluenz Tetra® chez les enfants à risque, aux taux de couverture actuels, n'a pas d'impact sur la population totale en termes de cas de grippe évités (-0,67% sur 10 ans), confirmant l'absence d'impact indirect de cette stratégie vaccinale.

Concernant l'analyse de l'efficience, la CEESP note que seule l'analyse en coût par année de vie supplémentaire peut être considérée, en raison de la faible qualité des données d'utilité et de l'absence de documentation de l'incertitude associée à l'analyse en coût par QALY. La CEESP juge cette analyse insuffisante compte tenu du fardeau associé à la grippe (nombre de cas de grippe très supérieur au nombre de décès attribuables à la grippe) bien que ce choix soit conservateur dans la mesure où les bénéfices supplémentaires en termes d'amélioration de la qualité de vie ne sont pas pris en compte pour les cas de grippe évités par la vaccination.

Par conséquent, le RDCR de Fluenz Tetra® estimé à 10 ans dans une perspective collective et au prix revendiqué de ████████ € TTC par dose, est de 813 € par année de vie supplémentaire par rapport aux vaccins TIV (16 € par cas de grippe symptomatique évité). Une diminution d'au moins 22% du prix revendiqué permet à Fluenz Tetra® d'être dominant.

Par ailleurs, une augmentation de la couverture vaccinale de 50% à 3 ans pour Fluenz Tetra® conduit à une augmentation du RDCR à 2 192 € par année de vie supplémentaire ; cependant, la CEESP considère que l'hypothèse selon laquelle une meilleure acceptabilité du mode d'administration de Fluenz Tetra® par voie nasale conduirait, à elle seule, à un tel taux en France, n'est pas démontrée. La CEESP note qu'une augmentation des taux de couverture actuels grâce à Fluenz Tetra® conduit à augmenter de façon non linéaire le RDCR.

Les variations des valeurs des paramètres testées en analyse de sensibilité probabiliste semblent peu influencer les résultats puisque Fluenz Tetra® est dominant dans 12% des simulations et 90% des RDCR simulés sont inférieurs à 2 000 € par année de vie supplémentaire.

Cependant, la CEESP considère que ces analyses ne peuvent rendre compte de l'incertitude associée à certains choix faits par l'industriel non conservateurs caractérisant l'effet de la vaccination et l'épidémie grippale :

- En particulier, l'hypothèse selon laquelle il n'existerait une persistance de l'immunité la deuxième année que pour Fluenz Tetra® (59% d'efficacité résiduelle la deuxième année versus 0% pour les TIV) est très favorable au produit évalué et un choix plus conservateur aurait mérité d'être retenu en analyse de référence conformément aux recommandations du guide méthodologique. A la demande de la HAS, les résultats d'une analyse exploratoire¹ avec une durée d'immunité de Fluenz Tetra® identique à celle des TIV, confirment l'impact important de cette hypothèse sur le RDCR (augmentation de 268% soit de 1 150 à 4 233 € par année de vie supplémentaire).
- L'hypothèse selon laquelle les données d'efficacité « moyenne » observée au cours de plusieurs saisons épidémiques tiendraient compte de la moindre efficacité des vaccins en pratique réelle et notamment en cas d'inadéquation des souches vaccinales et des souches circulantes ne peut être vérifiée alors qu'elle serait susceptible d'augmenter le RDCR.
- Le différentiel de durée d'immunité naturellement acquise après une grippe A (6 ans) ou B (12 ans) limite la transmission de la souche B dans le modèle. En-dehors de ce paramètre, les données intégrés dans le modèle ne tiennent pas compte de la plus grande virulence de la souche A par rapport à la souche B en France, l'industriel ayant fait le choix de

¹ Cette analyse menée sur un horizon temporel à 12 ans à la demande de la HAS ne peut être retenue qu'à titre exploratoire en absence d'analyses de sensibilité associées.

simuler une épidémie moyenne et de ne pas distinguer les paramètres de transmission spécifiques par souche bien que le modèle le permette. L'impact de ce choix sur le RDCR ne peut être déterminé.

Ainsi, la CEESP considère que la valeur centrale du RCDR présenté par l'industriel est sous-estimée mais reste peu élevée. Ces résultats ne sont cependant applicables que dans le cadre de l'épidémie simulée par l'industriel conduisant à 2,3 millions de consultations pour grippe, 27 500 hospitalisations, 2 800 séjours en soins intensifs et 1 960 décès attribuables à la grippe et ses complications en moyenne par an.

La CEESP attire également l'attention du CEPS sur le fait que l'efficience de Fluenz Tetra® ne peut être déterminée vis-à-vis de l'ensemble des comparateurs pertinents.

En particulier, l'évaluation économique présentée par l'industriel ne permet pas de mesurer l'efficience de Fluenz Tetra® par rapport à Fluenz® trivalent alors que toutes les données nécessaires à cette comparaison étaient disponibles. La CEESP n'est donc pas en mesure de justifier la différence de prix revendiquée entre ces deux vaccins. A la demande de la HAS, une comparaison de Fluenz Tetra® à Fluenz® trivalent a été menée, mais à efficacité et prix identiques, permettant ainsi de documenter uniquement l'impact épidémiologique de l'ajout d'une seconde valence B (réduction de 0,24% de cas de grippe symptomatiques évités).

De plus, il aurait été souhaitable d'intégrer en tant que comparateur Fluarix Tetra®, autre vaccin tétravalent injectable prochainement commercialisé en France, afin d'estimer l'avantage de la forme nasale par rapport à la forme injectable. Cependant, la CEESP note que certaines données n'étaient pas disponibles pour la réalisation d'une telle évaluation, notamment le prix de Fluarix Tetra®.

Enfin, bien que des programmes de vaccination généralisée chez l'enfant aient été introduits dans un certain nombre de pays (Royaume-Uni, Allemagne, Etats-Unis), la CEESP n'a pas pris en considération l'évaluation fournie par l'industriel de l'efficience d'une vaccination généralisée chez l'enfant, en tant que vecteur de transmission de la grippe, étant en dehors du champ d'évaluation actuelle et des recommandations en vigueur en France.

1.4 Données complémentaires

Sans objet.

2. Annexe 1 – Contexte de la demande

2.1 Objet de la demande

L'évaluation économique de Fluenz Tetra® est déposée auprès de la CEESP par le laboratoire AstraZeneca dans le cadre d'une première inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret du 2 octobre n°2012-116 :

- l'industriel revendique une ASMR II pour l'indication concernée ;
- le chiffre d'affaires annuel attendu a été estimé à [REDACTED] euros HT après deux années de commercialisation ;
- l'industriel revendique un impact significatif sur les dépenses de l'Assurance Maladie, à travers une incidence sur les conditions de prise en charge des malades

2.2 Produit et indication concernés par la demande

Le Fluenz Tetra® est un vaccin vivant atténué tétravalent contenant quatre souches de virus grippaux A/H1N1, A/H3N2 et deux lignées de souches de type B ayant circulé ces dernières années (B/Yamagata, B/Victoria).

Ce vaccin diffère du vaccin Fluenz® de même nature (trivalent) par l'adjonction d'une deuxième souche de virus grippal B afin de couvrir les deux lignées de virus de type B circulant. En effet, depuis la saison 2013-2014, l'OMS recommande dans la composition des vaccins quadrivalents deux souches de virus B correspondant à chacune des lignées afin de tenir compte de la distance génétique et antigénique qui augmente au cours du temps entre ces deux lignées et qui rend de plus en plus incertaine la possibilité d'une immunité croisée.

Fluenz Tetra®, vaccin vivant atténué, ne contient pas d'adjuvant tel que l'aluminium.

L'étude économique porte sur la prévention de la grippe chez les enfants et les adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans à risque de complications, conformément aux recommandations du calendrier vaccinal français. Une analyse complémentaire porte sur la population entière des enfants et adolescents âgés de 2 à moins de 18 ans, correspondant à l'indication de l'AMM.

En France, le fardeau de la grippe est essentiellement porté par les enfants de moins de deux ans, les sujets âgés et les sujets avec facteurs de risque.

Entre les saisons hivernales 1984-1985 et 2012-2013, le nombre de consultations pour syndrome grippal a varié entre 700 000 et 4,6 millions avec un nombre moyen à 2,47 millions en métropole. Près de 50 % de ces patients était âgé de moins de 18 ans.

A l'hôpital, la surveillance des cas graves admis en réanimation depuis 2009 indique que les enfants de moins de 2 ans représentent 2% de la population et sont largement surreprésentés parmi les cas graves, les enfants âgés de 2 à 8 ans représentent quant à eux 9% de la population et les 9-17 ans représentent 11% des cas graves. Pendant l'épidémie grippale 2013-2014, les moins de 5 ans ont représenté 31% des hospitalisations pour grippe, les 5-14 ans 5%, les 15-64 ans 38%, et les plus de 65 ans 25% (Belchior, 2014).

Fluenz Tetra® s'administre par voie intranasale (0,2 ml de suspension/ 0,1ml dans chaque narine). Lors d'une première vaccination contre la grippe saisonnière, une seconde dose équivalente est administrée après un intervalle d'au moins 4 semaines.

Il est soumis à prescription médicale.

Fluenz Tetra® est disponible en conditionnement unitaire ou par boîte de 10 applicateurs nasaux.

La population cible est l'ensemble des enfants à risque de 2 à moins de 18 ans, soit 1 million d'enfants. L'industriel estime, à 5 ans, que 50% pourraient être vaccinés chaque année (soit 500 000 enfants). La population ciblée en analyse complémentaire, correspondant à l'ensemble des enfants de 2 à moins de 18 ans, est de 13 millions d'enfants.

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED] par vaccination (prix public toutes taxes comprises).

2.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Le produit a obtenu une autorisation européenne de mise sur le marché pour l'ensemble des enfants de 2 à moins de 18 ans le 4 décembre 2013 dans le cadre d'une procédure centralisée. Il remplace le vaccin contre la grippe saisonnière vivant atténué trivalent Fluenz®, dont l'abrogation de l'AMM a été effective le 1^{er} octobre 2014.

L'AMM a été accordée aux Etats-Unis le 29/02/2012 et à Israël le 5/09/2013 chez les sujets âgés de 2 à 49 ans ainsi qu'au Canada le 20/06/2014 chez les sujets âgés de 2 ans à 59 ans.

2.4 Recommandations vaccinales du Haut Conseil de Santé Publique

D'après le calendrier vaccinal 2015², la vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée chez les personnes âgées de 65 ans et plus et chez les populations particulières incluant :

- les femmes enceintes, quel que soit le trimestre de la grossesse ;
- les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois, atteintes de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe ;
- les personnes obèses ;
- les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement ;
- ainsi que l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de broncho-dysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée.

La vaccination est également recommandée en milieu professionnel chez les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère et chez le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Le Haut Conseil de la santé publique a émis un avis en date du 10 juillet 2014 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz Tetra®, dans lequel il est indiqué que le vaccin grippal nasal Fluenz Tetra® peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 2 ans à moins de 18 ans pour lesquels la vaccination grippale est recommandée (calendrier vaccinal 2014) en raison de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe. Il souligne l'intérêt de ce vaccin en primo-vaccination grippale et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune.

Selon l'AMM, l'administration de ce vaccin doit être faite sous la surveillance d'un médecin, d'une infirmière ou d'un pharmacien.

Le HCSP indique que, comme tout vaccin vivant, ce vaccin ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage. Il peut cependant être utilisé chez les enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère. Il n'est pas recommandé au cours de la grossesse.

² Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2015 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique

Le HCSP souligne que le vaccin Fluenz Tetra[®], enregistré selon une procédure européenne, nécessite une prescription médicale.

Le HCSP précise « Toutefois, **l'impact en santé publique de l'ajout d'une seconde souche de virus influenza B n'est pas démontré dans la mesure où, d'après les données françaises, le virus B est rarement le virus grippal dominant.** De plus, lorsque cela est le cas, cette circulation n'est pas associée à une augmentation des recours aux soins, le virus B apparaissant notamment moins impliqué que les virus A dans la genèse des formes graves. L'inadéquation entre les lignées de virus vaccinal et circulant alors que le virus B était présent de manière significative n'a été observée que pour trois saisons sur 16, alors que pour deux saisons, l'inadéquation n'était pas liée à un changement de lignée dominant mais à une souche variante de la même lignée ».

Le HCSP considère qu'il n'existe pas d'éléments permettant de privilégier l'utilisation d'un vaccin quadrivalent par rapport aux vaccins trivalents inactivés, ni d'identifier une ou des populations chez qui ce vaccin pourrait être recommandé de façon préférentielle³.

2.5 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des Collectivités et divers services publics.

Toutefois, le vaccin Fluenz[®] vivant atténué trivalent, que Fluenz Tetra[®] vise à remplacer, est inscrit sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités depuis le 28/08/2012.

Dans son avis du 18/07/2012, la Commission de la Transparence s'est prononcée sur un service médical rendu (SMR) important pour Fluenz[®] dans les populations âgées de 24 mois à moins de 18 ans et recommandées par le Haut Conseil de la santé publique.

Compte-tenu :

- d'un surcroît faible d'efficacité de Fluenz[®] par rapport au vaccin grippal inactivé injectable (réduction absolue de l'incidence des cas de grippe due aux souches apparentées aux souches vaccinales comprise entre 1,2% et 2,5%),
- des difficultés liées au circuit de dispensation, en raison d'un conditionnement inadapté à la ville qui restreint la disponibilité de Fluenz[®] aux collectivités et limite par conséquent la population pouvant bénéficier de ce vaccin,

Elle a considéré que Fluenz[®], administré par voie intranasale, n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention de la grippe dans les populations âgées de 24 mois à moins de 18 ans et recommandées par le Haut Conseil de la Santé Publique, par rapport aux vaccins grippaux inactivés administrés par voie injectable.

La Commission n'avait pas recommandé l'utilisation préférentielle de Fluenz[®] par rapport aux vaccins grippaux injectables.

En France Fluenz[®] a été commercialisé du 09/11/2012 au 01/10/2014 (suspension pour pulvérisation nasale, 10 récipients unidoses), il n'était disponible qu'en pack de 10 doses et n'a donc pu être admis au remboursement qu'en collectivités compte tenu de cette contrainte logistique. Il a été pris en charge à 100% pour les populations visées par le calendrier vaccinal français. **Son prix d'achat était de 17 euros HT par dose.**

A l'étranger, Fluenz Tetra[®] est pris en charge aux Etats-Unis chez les enfants non à risque âgés de 2 à 8 ans, au Canada, Royaume-Uni et Israël chez les enfants non à risque âgés de 2 à 17 ans et en Allemagne et Suède chez les enfants à risque âgés de 2 à 17 ans.

D'après le dossier fourni par l'industriel, les conditions de commercialisation, de remboursement et de coût en Europe dans l'indication concernée par la demande sont les suivantes :

³ Avis du HCSP relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra[®] du 23 mai 2014.

Tableau 1. Statut du vaccin dans les pays européens

Pays	Commercialisation	Remboursement	PFHT par dose
France			■
Italie	non	non	NA-
Royaume-Uni	oui	oui (100%)	■
Espagne	non	-	NA
Allemagne	oui	oui (pas d'information sur le taux)	■

2.6 Documents support de l'analyse critique

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

- Un rapport de présentation (septembre 2014),
- Un rapport technique (octobre 2014),
- Une version électronique du modèle (2 octobre 2014)

Des documents complémentaires ont également été fournis :

- le dossier soumis à la Commission de la transparence, septembre 2014 ;
- la note d'intérêt économique soumis au CEPS, octobre 2014 ;
- une annexe bibliographique contenant les sources citées par les auteurs.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel le 3 février 2015. Une réponse écrite a été fournie le 18 mars 2015. Un échange technique a été organisé le 8 avril 2015. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique détaillée est jointe en annexe (annexe 1 : contexte de l'analyse, annexes 2 et 3 : évaluation coût-efficacité).

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

3. Annexe 2 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

3.1 Objectif de l'étude médico-économique proposée

3.1.1 Objectif tel que proposé par les auteurs

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficience de Fluenz Tetra®, vaccin vivant atténué tétravalent, dans l'immunisation active pour la prévention de la grippe saisonnière des enfants et adolescents de 2 à moins de 18 ans éligibles en France à une vaccination grippale selon les recommandations définies par le Haut Conseil de Santé publique (avis du 10 juillet 2014), à savoir les enfants atteints de maladies sous-jacentes favorisant la survenue de complications graves de la grippe, à l'exclusion des enfants présentant un asthme sévère.

Un objectif secondaire de l'étude est d'évaluer l'efficience de Fluenz Tetra® dans l'immunisation active pour la prévention de la grippe saisonnière de l'ensemble des enfants et adolescents de 2 à moins de 18 ans, c'est-à-dire dans la population de l'indication de l'AMM de Fluenz Tetra®.

3.1.2 Analyse critique de l'objectif

L'objectif initial des auteurs était d'évaluer l'efficience de Fluenz Tetra® dans une population d'enfants de 2 à 17 ans indépendamment de leurs facteurs de risque de complications de la grippe. Or, selon le calendrier vaccinal 2015 et les recommandations spécifiques de Fluenz Tetra® formulées par le HCSP, le vaccin est recommandé, en France, uniquement aux enfants à risque de complications graves de la grippe.

Ainsi, à la demande de la HAS, l'objectif initial a été révisé afin d'être en conformité avec les recommandations vaccinales françaises en vigueur. Cet objectif est désormais conforme à l'évaluation attendue.

En revanche, les résultats de l'analyse complémentaire, bien que correspondant à la population de l'indication de l'AMM de Fluenz Tetra®, n'est pas conforme aux recommandations vaccinales établies par le HCSP en France et donc à l'objectif de l'évaluation économique requise dans le cadre de l'inscription au remboursement du vaccin. L'analyse fournie ne peut donc être considérée. La question de l'évolution des recommandations vaccinales relève actuellement des responsabilités du HCSP et du Comité technique des vaccinations.

3.2 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

3.2.1 Les choix structurants tels que présentées par les auteurs

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse présentée par les auteurs est une analyse coût-efficacité exprimé en coût par année de vie gagnée. Les auteurs justifient ce choix compte tenu du caractère aigu de l'affection grippale et de l'absence de séquelle chez les patients dont l'issue n'est pas fatale, rendant ainsi difficile l'évaluation de la perte de qualité de vie associée. Par ailleurs, ce critère est particulièrement pertinent dans le cadre de la vaccination chez l'enfant compte tenu du poids ainsi donné aux décès pédiatriques évités.

L'analyse principale est complétée par une analyse coût-efficacité exprimée en coût par cas de grippe confirmé symptomatique évité et en coût par décès évité ainsi que par une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité.

L'impact épidémiologique des différentes stratégies étudiées est également présenté.

► La perspective

La perspective retenue est celle de la collectivité, restreinte aux coûts directs.

Cependant, deux autres perspectives ont été considérées, une perspective Assurance Maladie d'une part ainsi qu'une perspective collective avec intégration des coûts indirects d'autre part.

► L'horizon temporel et l'actualisation

L'horizon temporel considéré pour l'évaluation est de 10 ans. Le choix de l'horizon temporel à 10 ans est justifié par les auteurs comme permettant de tenir compte des variations saisonnières des épidémies de grippe du point de vue des souches circulantes et de leur intensité. Des analyses de sensibilité sur un horizon temporel de 5 et 15 ans sont présentées.

Toutefois, les simulations sont débutées le 1^{er} septembre 1992 et sont d'abord réalisées sur une période de 22 ans (1992 à 2013) dite période d'initialisation du modèle afin de reproduire la situation immunitaire de la population simulée identique à celle de la population française en 2013.

Le taux d'actualisation des coûts et des bénéfices est de 4%. Des analyses de sensibilité avec un taux de 0% et 2,5% sont présentées.

► La population d'analyse

La population d'analyse porte sur les enfants de 2 à moins de 18 ans, à risque de complications graves de la grippe, mais ne présentant pas d'asthme sévère.

Les populations touchées de manière induite par la vaccination (enfants et adultes) du fait de la prise en compte de la protection indirecte de certains individus non vaccinés grâce à la vaccination d'autres individus (immunité de groupe) sont incluses dans l'évaluation.

► Les stratégies comparées

Dans la population d'analyse, les stratégies suivantes sont comparées :

- La stratégie actuelle : vaccination des enfants de 2 à moins de 18 ans à risque de complications par le vaccin trivalent inactivé (TIV) majoritairement utilisé, selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement ;
- La stratégie évaluée : vaccination des enfants de 2 à moins de 18 ans à risque de complications (sauf asthme sévère) par le vaccin Fluenz Tetra® (QLAIV), selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement.

Dans les deux stratégies, la vaccination des enfants de moins de 2 ans, des enfants avec un asthme sévère, des adultes à risque et des personnes de plus de 65 ans par le vaccin trivalent inactivé (TIV), selon le taux de couverture vaccinale observé en France actuellement, est inchangée.

3.2.2 Analyse critique concernant les choix structurants

► L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse en coût par année de vie gagnée a été privilégiée par les auteurs considérant d'une part que la perte de qualité de vie associée à un épisode grippal de courte durée et généralement sans séquelle était difficilement évaluable et d'autre part, qu'elle valorisait les décès pédiatriques évités grâce à la vaccination. Par ailleurs, les auteurs mettent en avant l'absence de données d'utilité françaises. Cette justification apparaît insuffisante dans la mesure où :

- le nombre de cas de grippe est très supérieur au nombre de décès attribuable à la grippe chez les enfants de moins de 18 ans : près de 50 % des consultations pour syndrome grippaux sont rapportées chez les moins de 18 ans alors que les enfants représentent seulement 22% de l'ensemble des cas graves admis en réanimation ;

- une analyse en coût-utilité a été réalisée dans la plupart des modèles économiques publiés et les données d'utilité internationales sont acceptables dès lors qu'elles sont robustes et transposables dans le contexte français.

Toutefois, il est reconnu que ce choix est conservateur dans la mesure où les bénéfices supplémentaires en termes d'amélioration de la qualité de vie ne sont pas pris en compte pour les cas de grippe évités par la vaccination.

► La perspective

Le choix de la perspective collective est conforme au guide de la HAS.

Les analyses selon une perspective assurance maladie et une perspective collective avec intégration des coûts indirects ne seront pas développées dans l'avis. Bien que les coûts indirects constituent un élément non négligeable des ressources consommées dans le cas de grippe symptomatique, les résultats en perspective collective avec intégration des coûts indirects ne peuvent être présentés car aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée.

► L'horizon temporel et l'actualisation

Compte tenu des hypothèses portant sur la durée d'immunité conférée suite à une infection par une souche B i.e. 12 ans, un horizon temporel de 10 ans n'est pas apparu suffisamment long pour considérer l'histoire naturelle de la maladie modélisée et intégrer ainsi l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus conformément au guide méthodologique de la HAS. Une analyse de référence avec un horizon temporel de 12 ans a dès lors été demandée par la HAS. Toutefois, les auteurs considèrent que la durée de l'immunité après une infection par une souche B a un impact faible sur les résultats (cf. analyse de sensibilité) et qu'une extrapolation au-delà de 10 ans apparaît trop incertaine. Seule une analyse complémentaire sur cet horizon a été proposée.

Par ailleurs, comme mentionné par les auteurs, l'impact clinique et économique de la grippe est immédiat et l'impact d'une stratégie vaccinale est principalement limité à la saison en cours. De plus, les données d'efficacité vaccinale sont évaluées dans la majorité des cas à l'issue d'une saison épidémique. Dans ce sens, une analyse de sensibilité à un an, à savoir après une saison grippale, a été demandée par la HAS. Les auteurs ont considéré néanmoins qu'une telle analyse n'était pas privilégiée compte tenu des variabilités de l'épidémie d'une année sur l'autre (circulation plus ou moins intense, souche prédominante, virulence de l'épidémie) et de la nécessité de paramétrer le modèle en fonction des caractéristiques moyennes d'une épidémie. Les auteurs proposent ainsi de rapporter les bénéfices et les coûts à une année moyenne, plutôt que de faire le choix d'une année non représentative.

Le taux d'actualisation retenu dans l'analyse principale est conforme aux recommandations de la HAS.

► La population d'analyse

Le Haut Conseil de Santé Publique a estimé que le Fluenz Tetra® pouvait être utilisé, dans le cadre de son AMM, chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque de complication (calendrier vaccinal 2014). La population d'analyse est donc conforme au calendrier vaccinal.

L'analyse économique ne concerne que les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque de complication grave de la grippe. Néanmoins, elle est issue d'une simulation réalisée sur l'ensemble de la population pour estimer l'effet de la stratégie vaccinale dans la réduction de la transmission du virus grippal et de la protection indirecte.

► Les stratégies comparées

L'objectif fixé par les auteurs n'apporte qu'une réponse partielle au décideur, dans la mesure où l'analyse menée ne permet pas de déterminer l'efficience de Fluenz Tetra® par rapport à l'ensemble des vaccins contre la grippe disponibles en France et en particulier par rapport au vaccin vivant atténué intra nasal trivalent Fluenz®, disponible en France lors des saisons grippales

2012 et 2013, ou par rapport au vaccin inactivé injectable tétravalent (Fluarix Tetra[®]) également recommandé à partir de l'âge de 3 ans.

Les auteurs justifient l'absence d'évaluation simultanée de l'efficience de Fluenz[®] et de Fluarix Tetra[®] par plusieurs arguments :

- le faible volume de ventes représenté par Fluenz[®] (150 et 350 doses respectivement en 2012 et 2013 ont été distribués aux hôpitaux) sur un marché total de plus de 9 millions de doses chaque année (ville et hôpital) ;
- l'arrêt de production de Fluenz[®] au profit de Fluenz Tetra[®] et donc la non disponibilité simultanée des deux vaccins sur le marché français ;
- l'absence de remboursement actuellement du vaccin tétravalent injectable Fluarix Tetra^{®4}, bien que recommandé en France à partir de 3 ans, et de l'absence d'information sur son prix.

Ces arguments paraissent insuffisants. En particulier l'évaluation économique présentée par l'industriel ne permet pas de mesurer l'apport d'une seconde valence B en l'absence de prise en compte de Fluenz[®] trivalent comme comparateur alors que toutes les données nécessaires à cette comparaison étaient disponibles. .

A la demande de la HAS et afin de documenter l'impact d'une seconde valence B de Fluenz Tetra[®], les auteurs ont présenté les résultats d'une analyse comparant la substitution de la vaccination par Fluenz[®] par Fluenz Tetra[®]. Cependant, les auteurs ont considéré dans le modèle un prix identique pour Fluenz[®] et Fluenz Tetra[®], alors qu'en réalité le prix de commercialisation de Fluenz[®] était inférieur (17€ HT) à celui de Fluenz Tetra[®] (██████ € HT) Ces résultats ne peuvent donc pas être pris en compte. L'étude présentée n'est pas en mesure de justifier la différence de prix revendus de ces deux vaccins.

Par ailleurs, l'absence de comparaison par rapport à Fluarix Tetra[®] aurait été également souhaitable dans la mesure où les données d'efficacité de ce vaccin sont publiées et où Fluarix Tetra[®] sera un comparateur pertinent dès la prochaine campagne de vaccination en France. En revanche, le prix de Fluarix Tetra[®] n'est pas connu mais des hypothèses de prix auraient pu être testées.

3.3 La modélisation

3.3.1 La modélisation telle que présentée par les auteurs

► La structure du modèle

Type de modèle

Le modèle déposé est un modèle de transmission dynamique déterministe de type SEIRS (Susceptible – Exposé - Infectieux – Immunisé – Susceptible), développé sous Java.

Ce modèle a été développé initialement en Allemagne par le Pr Martin Eichner (Rose et al 2014 et Damm et al 2014) puis adapté au contexte français.

Ce modèle intègre deux modules : le premier, épidémiologique et le second économique.

Le premier module épidémiologique décrit la transmission du virus influenza (souche A et B) et prend en compte l'immunité de groupe qui correspond à la protection indirecte de certains individus non vaccinés grâce à la vaccination d'autres individus.

Le modèle épidémiologique est constitué de 2 parties principales :

⁴ Un dossier d'inscription est en cours d'instruction auprès de la Commission de la Transparence.

- un modèle démographique qui définit les caractéristiques démographiques de la population simulée et décrit la façon dont les individus passent d'une classe d'âge à une autre. Le modèle divise la population selon 101 groupes d'âge d'un an chacun (de 0 à 1 an jusqu'à la dernière classe d'âge des 100 ans et plus) et selon le niveau de risque de complications sévères (« sans facteur de risque », « à risque sans asthme sévère » et « à risque avec asthme sévère »).
Dans le modèle, les naissances et les décès surviennent tout au long de l'année tandis que le passage d'une classe d'âge à une autre intervient uniquement à la fin de chaque simulation annuelle (ex : au 1^{er} septembre de chaque année).
- un modèle de transmission qui décrit la transmission des infections à Influenza. La force de l'infection définie comme la probabilité qu'un individu susceptible d'une classe d'âge donnée contracte la maladie, est le produit du nombre d'individus d'une classe d'âge donnée infectés à l'instant t, du taux de contact des individus de cette classe d'âge avec les autres classe d'âge et de la probabilité de transmission entre personne-contacts tenant compte notamment d'un facteur saisonnier et d'un taux externe d'infection (infection de l'étranger). Ce modèle repose sur une matrice de contact entre individus développée à partir d'une étude (Mossong *et al* 2008) provenant de huit pays européens (Belgique, Allemagne, Finlande, Royaume-Uni, Italie, Luxembourg, Pays-Bas et Pologne, Projet POLYMOD) permettant d'établir les contacts sociaux existant entre des individus des différents groupes d'âge et susceptibles d'engendrer la diffusion d'agents infectieux à transmission respiratoire ou par contacts rapprochés et de déterminer les probabilités associées. Les auteurs indiquent que la matrice de l'étude POLYMOD Belgique a été utilisée en l'absence de travaux publiés similaires pour la France au moment de leur analyse et en raison des similitudes entre les deux pays concernant le taux d'emploi des femmes et les modes de garde des enfants.

Le second module, économique, de type arbre de décision, intègre les résultats issus du modèle épidémiologique en termes de nombre de cas de grippe selon un nombre plus limité de classe d'âge et de niveau de risque par souci de simplification et de maniabilité du module mais aussi du fait de l'absence de documentation aussi fine des résultats et des coûts dans chacune des catégories du module épidémiologique. Ainsi, les classes d'âge et niveau de risque ont été regroupées en 7 catégories d'âge et de risque de complications : les enfants de moins de 2 ans, de 2 à 6 ans, de 7 à 12 ans, les adolescents de 13 à 17 ans, les adultes sains de 18-59 ans, les adultes à risque et les enfants à risque (indépendamment de la présence d'une comorbidité liée à un asthme sévère). A chaque cas est associée une probabilité de présenter une infection symptomatique, une probabilité de consultation (médecin généraliste ou pédiatre), de traitement, de complications (pneumonie aigüe communautaire ou otites moyennes aigües), d'hospitalisation (pour grippe ou pneumonie aigüe communautaire), et de décès.

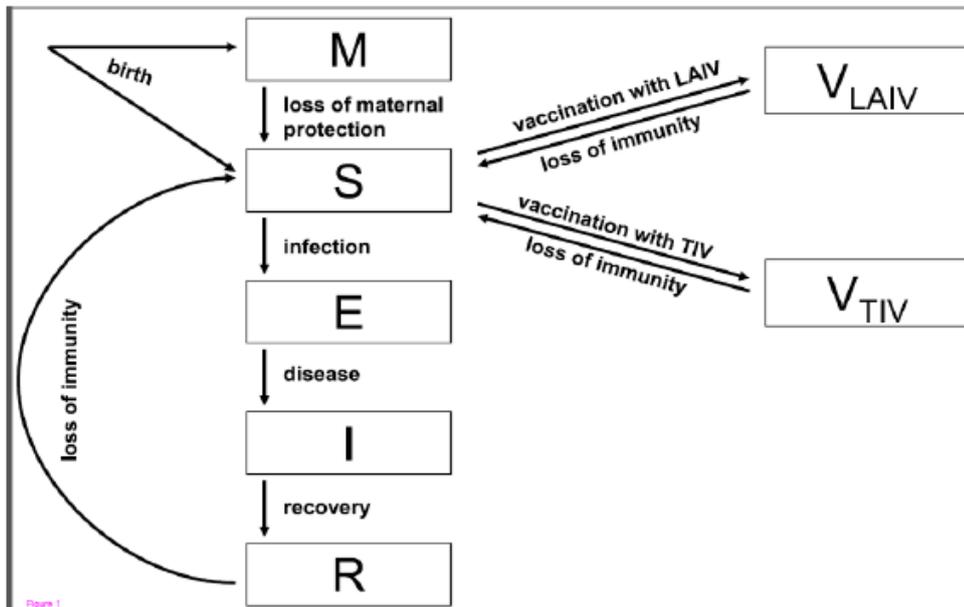
Description des compartiments de santé

Le modèle épidémiologique comprend 7 compartiments de santé mutuellement exclusifs, qui sont présentés ci-dessous :

- Compartiment « Protection maternelle » (M) dans lequel les individus sont protégés par les anticorps maternels ;
- Compartiment « Susceptible » (S) dans lequel les individus sont susceptibles d'être exposés au virus grippal ;
- Compartiment « Exposé » (E) dans lequel les individus sont exposés au virus grippal et rentrent dans une période de latence avant apparition des symptômes (incubation) mais ne peuvent transmettre la maladie ;
- Compartiment « Infecté » (I) dans lequel les individus sont infectés par le virus grippal, peuvent développer les symptômes et peuvent transmettre la maladie ;
- Compartiment « Immunisé suite à une infection » (R) dans lequel les individus sont immunisés de la souche dont ils ont été infectés ;
- Compartiments « Immunisé avec la vaccination » (V_{LAIV} , V_{TIV}) dans lequel les individus sont immunisés suite à la vaccination avec le Fluenz Tetra® ou le TIV.

Le modèle considère un 8^{ème} compartiment « Décès », quelle que soit la cause afin de prendre en compte la mortalité générale de la population (état absorbant).

Figure 1. Compartiments de santé du modèle à transmission dynamique



Les individus rentrent dès la naissance, soit dans le compartiment « protection maternelle », s'ils bénéficient d'un allaitement, soit directement dans le compartiment « susceptible » d'être infecté.

Chaque infection est suivie d'une période temporaire d'immunité complète vis-à-vis du sous-type de virus grippal responsable. Toutefois, l'immunité induite par une infection décline de manière continue au cours du temps. Après cette période d'immunité temporaire, les individus retournent dans le compartiment « susceptible » d'être infecté.

Les individus vaccinés peuvent être protégés à 100% et être ainsi dans le compartiment « V_{LAIV} » ou « V_{TIV} ». Ils peuvent aussi rester dans le compartiment « susceptible » en raison d'une non-efficacité du vaccin ou d'une perte d'immunité du vaccin, et donc être potentiellement infecté. Les compartiments « V_{LAIV} » ou « V_{TIV} » quantifient le nombre d'individus protégés par la vaccination et non le nombre d'individus vaccinés.

Principales hypothèses simplificatrices

- La transmission des deux souches grippales (A et B) est indépendante l'une de l'autre et le modèle n'intègre pas d'immunité croisée.
- Le modèle permet de simuler de manière distincte la circulation des souches A1, A2, B1 et B2. La même valeur de R_0 a toutefois été appliquée pour les souches A et B en l'absence de données précises dans la littérature.
- La vaccination, quand elle est efficace, procure une immunité totale et constante au cours d'une année. L'immunité partielle n'est pas considérée dans le modèle.
- Le modèle n'intègre pas le changement annuel de composition des vaccins à l'exception de la composition de la souche B dans le vaccin trivalent qui est connue jusqu'en 2014 puis est stochastique (aléatoire) chaque saison à partir de 2015.
- Le modèle n'intègre pas la possibilité d'inadéquation entre les souches présentes dans le vaccin et les souches circulantes au cours d'une saison épidémique (i.e. mismatch). Toutefois, selon les auteurs, cette inadéquation est indirectement intégrée au modèle en considérant une efficacité moyenne des vaccins constatée sur plusieurs saisons vaccinations indépendamment du caractère adéquat des souches vaccinales aux souches circulantes.

- Les évènements indésirables n'ont pas été intégrés au modèle dans la mesure où les évènements indésirables constatés dans les essais sont jugés par les auteurs d'intensité légère à modérée et de courte durée, et le profil de tolérance est comparable entre les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés injectables net que seule l'incidence des rhinorrhées/congestions nasales, céphalées et myalgies était significativement plus élevée avec le vaccin tétravalent intra-nasal qu'avec le vaccin trivalent injectable.
- Le risque de développer une complication de type pneumonie aigüe communautaire est plus élevé en cas de facteurs de risque tandis que le risque de développer une complication de type otite est similaire chez les individus à risque et les individus sains (avis d'expert).
- Le taux de couverture vaccinal de la saison 2013/2014 utilisé dans l'analyse de référence est considéré comme constant durant les 10 saisons suivantes pour la stratégie de référence.

La durée des cycles

Sans objet.

► La population simulée

La population simulée correspond à la population française de France métropolitaine (femmes et hommes de 0 à 100 ans et plus) structurée en 101 classes d'âge de 1 an et par niveau de risque de complications sévères (« sans facteur de risque », « à risque sans asthme sévère » et « à risque avec asthme sévère »).

Les caractéristiques de la population simulée sont fondées sur les données mises à disposition par l'Institut National de la Statistiques et des Études Économiques (INSEE) en termes de taille et répartition de la population par classe d'âge, de taux de mortalité par classe d'âge et du nombre constaté de naissances de 1992-2014 et des projections réalisées par l'INSEE jusqu'en 2060 selon un scénario central.

La répartition des niveaux de risque de complications sévères au sein de la population est fondée sur une étude (Tuppin, 2009) ayant évalué la couverture vaccinale contre la grippe selon l'âge et la présence ou non de maladies ciblées par les recommandations vaccinales parmi les bénéficiaires du régime général (2007–2008) identifiées par l'existence d'une affection de longue durée (ALD) ou par le remboursement de médicaments spécifiques (ex : asthme/BPCO) ainsi que sur les données nationales de statistiques des ALD ciblées par les recommandations vaccinales. Sur la base de ces données, les auteurs ont considéré qu'entre 5,4% (18-44 ans) et 10,2% (45-65 ans) des adultes avaient des facteurs de risque (100% au-delà de 65 ans) et qu'entre 4,4% (10-17 ans) et 6,2 % (0- 9 ans) des enfants avaient des facteurs de risque (excluant l'asthme sévère). Une proportion de 11% d'enfants avec asthme sévère (non éligible à la vaccination par Fluenz Tetra[®]) a été considérée.

► L'estimation des probabilités

Probabilités de transmission de l'infection

Le taux de reproduction de base « Ro » correspondant au nombre moyen de cas secondaire, a été déterminé par calibration du modèle sur les données d'incidence annuelle des visites chez le médecin généraliste pour grippe confirmée de l'InVS et le nombre de décès par grippe attendus.

L'analyse de référence est réalisée en utilisant un taux de reproduction de base de 1,27. Ce taux est constant d'une année sur l'autre. Toutefois il varie au cours de l'année pour tenir compte du caractère saisonnier de l'épidémie grippale et est maximal autour de fin décembre (43% supérieur au taux moyen) (Vynnycky *et al* 2008).

Cette hypothèse est testée dans une analyse de sensibilité.

Bien que le modèle permette de simuler séparément le taux de reproduction de base des souches A et B, il a été considéré de même valeur pour les deux types de souches.

L'analyse de référence intègre également un taux externe d'infection (infection de l'étranger) de 1 infection pour 1 000 individus susceptibles-année.

Probabilités et durées associées à l'histoire naturelle de la grippe

Dès lors qu'un individu est infecté par un virus grippal, il rentre dans une période de latence (incubation) correspondant au délai entre un contact avec un individu infecté et le développement de la grippe ; la durée moyenne de cette phase est considérée de 1 jour (Carrat et coll. Am J Epidemiol 2008). Durant cette période, l'individu infecté ne peut pas transmettre la grippe.

Suite à cette période d'incubation, l'individu devient contagieux et peut développer des symptômes :

- La durée moyenne de contagiosité correspondant au délai durant lequel un individu atteint peut contaminer d'autres individus est de 5 jours (Carrat et coll. Am J Epidemiol 2008) ;
- La probabilité de développer des symptômes chez un individu infecté par un virus grippal est de 66,9% (Carrat et coll, 2008). En cas d'infection symptomatique, la durée moyenne de l'infection grippale est de 6 jours dans le modèle au lieu de 5 habituellement considérés chez l'adulte afin de tenir compte de la persistance plus longue des symptômes chez l'enfant (Whitney et al 2001).

L'état symptomatique n'altère pas la possibilité de transmettre l'infection.

Probabilités de développer des complications de la grippe et durées de traitement

La probabilité de développer une complication en cas de grippe symptomatique varie en fonction de l'âge et de la présence ou non de facteurs de risque :

Tableau 2. Incidence des complications (pneumonie aigüe communautaire, otite moyenne aigüe) en cas de grippe symptomatique (Source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015)

Catégorie d'individus	Proportion d'individus développant une pneumonie aigüe communautaire	Proportion d'individus développant une otite aigüe moyenne
Enfants sans facteur de risque de < 2 ans	2,80	39,70
Enfants sans facteur de risque de 2-6 ans	2,50	19,60
Enfants sans facteur de risque de 7-8 ans	2,50	19,60
Enfants sans facteur de risque de 9-17 ans	1,00	4,40
Adultes sans facteur de risque	0,38	1,05
Adultes avec facteur de risque	2,50	1,05
Enfants avec facteur de risque	6,00	19,60

Sources : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française 2005 (adultes) et Heikkinen et al 2004 (enfants)

En cas de complications, la durée moyenne supplémentaire de l'infection grippale est de une journée en cas d'otite aigüe moyenne et de 6 jours en cas de pneumonie aigüe communautaire.

En cas d'hospitalisation pour une pneumonie aigüe communautaire, la durée moyenne supplémentaire de l'infection grippale considérée est de 3 jours ou de 8 jours en cas de prise en charge en unités de soins intensifs.

Probabilités associées à la protection immunitaire naturelle et vaccinale

Les simulations débutent avec une fraction de 30% des individus immunisés (issue de l'étape de calibration) et 30% des nouveau-nés bénéficiant d'une protection grâce aux anticorps maternels pendant une durée de 4 mois (hypothèse).

Dans l'analyse de référence, la durée de protection conférée par l'infection est variable selon le type de virus grippal A ou B, les auteurs considérant une plus grande stabilité dans le temps du type B (Vynnycky *et al* 2008, Monto *et al* 1985).

Elle est supposée de 6 ans pour le virus grippal de type A et de 12 ans pour le type B.

La vaccination confère une durée de protection inférieure à une infection naturelle.

Le niveau de protection conféré par la vaccination est constant au cours de l'année suivant la vaccination.

Dans l'analyse de référence, l'immunité conférée par la vaccination anti-grippale est totalement perdue à l'issue de la première année suivant la vaccination pour le vaccin inactivé injectable (hypothèse fondée sur le faible titre d'anticorps anti-hémagglutinine retrouvé entre 6 et 9 mois post-vaccination dans les études de Lerman *et coll* et Johnson *et coll*). Tandis qu'une perte d'immunité de 30% à l'issue de la première année est considérée pour le vaccin vivant atténué tétravalent nasal (Rhorer *et al* 2009), soit une efficacité résiduelle la deuxième année de 59%. L'immunité conférée par le vaccin vivant atténué est supposée totalement perdue à compter de la troisième année en l'absence de nouvelle vaccination.

Probabilités associées à l'efficacité des vaccins

L'efficacité vaccinale a été estimée pour les différentes classes d'âge à partir des essais cliniques et méta-analyses publiés pour le vaccin quadrivalent versus placebo (Rhorer 2009, Fluenz Tetra Epar décembre 2013) et pour le vaccin trivalent versus placebo (Vesikari *et al.* 2011, Jefferson *et al* 2010 ; Monto *et al* 2009, Jefferson *et al* 2008).

Tableau 3. Efficacité vaccinale contre la grippe utilisée dans le modèle, versus placebo (Source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015)

Catégorie d'individus	Vaccin trivalent inactivé	Source	Vaccin quadrivalent vivant atténué	Source
Enfants sans facteur de risque de 1 an	11%	Vesikari 2011	NA	
Enfants sans facteur de risque de 2-17 ans	59%	Jefferson 2008	80%	Rhorer 2009, Fluenz Tetra EPAR
Adultes de 18-64 ans sans facteur de risque	68%	Monto 2009	NA	
Adultes de 18-64 ans avec facteur de risque	58%	Jefferson 2010	NA	
Adultes de plus de 65 ans	58%	-	NA	

Une efficacité nulle du vaccin trivalent est considérée si, au cours d'une année, la composition de celui-ci ne comporte pas la souche B circulante.

Probabilités associées au taux de couverture vaccinal :

Durant les 22 premières années de simulations (1992-2013) considérées comme phase d'initiation du modèle, les taux de couverture vaccinal de la population française sont issus de la littérature (Weil-Olivier 2011 pour les enfants, GEIG 2011, Tuppin 2012 pour les groupes à risque). Ces taux reflètent l'évolution des taux de couverture vaccinale anti-grippale en France depuis 2012 à savoir

une augmentation de la couverture jusqu'en 2009 puis une diminution significative durant les années suivant la pandémie grippale, toujours constatée à l'heure actuelle.

Les taux de couverture vaccinale utilisés dans l'analyse de référence pour la stratégie de référence et la stratégie évaluée sont ceux de la saison 2013/2014 et sont considérés comme constants durant les 10 saisons suivantes (2014-2023). Le taux de couverture vaccinale est spécifique par âge et niveau de risque.

Le modèle considère des échantillons d'individus éligibles à la vaccination qui ne sont pas indépendant d'une année à l'autre dans la mesure où la vaccination au cours de la saison précédente est un facteur associé à une vaccination anti-grippale (Tuppin et al 2009). A ce titre, un facteur de revaccination préférentielle est appliqué (RR = 6 sous l'hypothèse d'un taux de couverture de 40%) : la probabilité d'être vacciné de nouveau est 6 fois plus élevée chez les individus l'ayant déjà été.

Probabilités de naissance

L'analyse de référence est réalisée en utilisant le nombre de naissances constatés de 1992-2014 mis à disposition par l'Institut National de la Statistiques et des Études Économiques (INSEE) et les projections réalisées par l'INSEE jusqu'en 2060 selon un scénario central.

Probabilités de décès

L'analyse de référence est réalisée en utilisant les taux de mortalité par groupes d'âge pour les années 1992-2014, mis à disposition par l'Institut National de la Statistiques et des Études Économiques (INSEE) et les projections réalisées par l'INSEE jusqu'en 2060 selon un scénario central.

Les taux de mortalité appliqués, à l'issue de la calibration, en cas de pneumonie sont de moins de 0,001% chez les enfants de 1 à 17 ans et adultes de 18 à 64 ans sans facteurs de risque, de 5% chez les enfants à risque et de 10% chez les adultes avec facteur de risque.

3.3.2 Analyse critique concernant la modélisation

► La structure du modèle

Type de modèle

Le choix d'un modèle à compartiment de type SEIRS est adapté à la pathologie grippale, à l'intervention étudiée et a l'avantage de déterminer l'impact indirect de la vaccination dans la population non vaccinée. Un modèle déterministe est également adapté au vu de la taille de la population concernée.

Description des compartiments de santé

Les compartiments de santé sont représentatifs de l'histoire naturelle de l'infection grippale.

Principales hypothèses simplificatrices

A des fins de simplification du modèle, la transmission des deux souches grippales (A et B) a été considérée comme indépendante et le modèle n'intègre pas d'immunité croisée.

Bien que le modèle soit multi-souches et permettent de modéliser séparément la circulation des souches A1, A2 et B1, B2, les auteurs ont simulé une épidémie grippale « moyenne » dont les paramètres de transmission sont fixés par calibration (R0). Seule la répartition des différentes souches A et B et l'éventuelle inadéquation de la souche B circulante au vaccin trivalent sont considérées.

De plus, le modèle n'implémente pas des paramètres de transmission spécifique par souche. De même, le modèle ne considère pas les possibles cassures antigéniques et les fluctuations saisonnières des souches virales.

En réalité, la variabilité antigénique des souches de grippe au cours du temps à travers les glissements et cassures antigéniques, conduit à un état immunitaire complexe de la population pour chacune des cohortes de naissance en fonction notamment des individus déjà partiellement immunisés soit grâce à une vaccination antérieure soit lors d'épidémies antérieures par des souches phylo-génétiquement proches. Compte tenu de la complexité de la variabilité antigénique, ces hypothèses simplificatrices du modèle sont raisonnables.

Toutefois, ces choix ont des conséquences sur le RDCR qui ne peuvent être évaluées par le modèle ainsi calibré. En particulier, l'impact sur le RDCR associée à la plus grande virulence de la souche A par rapport à la souche B n'est pas évaluable.

De plus, le modèle n'intègre pas la possibilité d'inadéquation entre les souches présentes dans le vaccin et une nouvelle variante de souches circulantes au cours d'une saison épidémique (i.e. mismatch). Les auteurs considèrent que le modèle intègre indirectement cette possibilité dans la mesure où l'efficacité vaccinale considérée dans le modèle (80% pour le vaccin vivant et de 59% pour l'inactivé) correspond à une efficacité « moyenne » observée au cours de plusieurs saisons épidémiques à l'issue de méta-analyses indépendamment de l'adéquation du vaccin aux souches circulantes chaque saison. Cette hypothèse est susceptible d'être favorable au vaccin évalué.

Le modèle ne considère pas les effets indésirables de la vaccination (en termes de désutilité et de coûts). Or, la nature différente des vaccins évalués (vivant versus inactivé), et le taux d'événements indésirables plus élevés rapportés pour le vaccin vivant intranasal dans les essais comparatifs versus le vaccin trivalent inactivé (congestion nasale, infection respiratoire, fièvre, céphalée, respiration sifflante) justifie l'intégration de ces événements dans le modèle.

La durée des cycles

Sans objet.

► La population simulée

La population simulée tient compte des dernières données démographiques disponibles de l'INSEE jusqu'en 2014 et des projections réalisées par l'INSEE jusqu'en 2060 selon un scénario central ainsi que des dernières données nationales disponibles de l'Assurance Maladie relatives à la répartition des maladies jugées à risque de complications sévères de grippe et ciblées par les recommandations vaccinales.

► L'estimation des probabilités

- **Matrice de contact**

Le modèle de transmission est fondé sur la matrice de contact Belge de POLYMOD en l'absence de données de contacts spécifiques françaises et compte tenu des similitudes entre la France et la Belgique sur le taux d'emploi des femmes et les modes de garde des enfants. Bien que les arguments développés par les auteurs soient recevables, et que la matrice POLYMOD soit la meilleure source de données exploitables à l'heure actuelle, en l'absence de données françaises publiées au moment de l'analyse, la matrice de contact Belge a été établie à partir d'un échantillon limité à 750 réponders. Il est en résulte que les probabilités de contact pour chacune des 96 catégories d'âge du modèle sont associées à une incertitude sur leur précision qui en l'état est non mesurable. Or, ces probabilités de contact sont essentielles dans l'estimation de l'impact indirect procurée par la vaccination des enfants, en tant que vecteur de la transmission de la grippe.

- **Probabilités associées à l'efficacité des vaccins et la durée d'immunité**

Les auteurs utilisent les données d'efficacité vaccinales retenues dans le modèle allemand. Cependant, les auteurs n'ont pas réalisé une revue exhaustive et mise à jour de la littérature dans ce domaine. En particulier, l'actualisation de plusieurs méta-analyses (Jefferson 2012 chez l'enfant, Jefferson 2014 chez l'adulte sans facteur de risque) publiées depuis n'a pas été intégrée. Toute-

fois, l'actualisation de ces méta-analyses conduisant à des résultats très proches, les auteurs considèrent que leur non prise en compte a un impact limité sur les résultats.

Plusieurs paramètres relatifs à l'efficacité vaccinale et à la durée de protection conférée par la vaccination sont considérés comme non conservatrices et favorables au vaccin évalué :

- Les données d'efficacité des vaccins chez les enfants non à risque sont extrapolées chez les enfants à risque sans tenir compte des essais réalisés dans des populations spécifiques (enfants asthmatiques, avec antécédents d'infections respiratoires récidivantes). Les auteurs justifient ce choix en l'absence d'essai mené versus placebo chez ces enfants or ce paramètre est requis pour le modèle.
- Les données d'efficacité ne distinguent pas l'efficacité variable du vaccin en fonction des souches A et B circulantes ; celles-ci sont issues des méta-analyses des essais cliniques menés sur plusieurs saisons grippales. Le modèle intègre les données d'efficacité poolée vis à vis des cas de grippe confirmés par culture quelle que soit les souches. Seule une efficacité nulle du vaccin trivalent est considérée au cours d'une année si la composition de celui-ci ne comporte pas la souche B circulante. Or des données d'efficacité moindre sont rapportées :
 - d'une part, dans une méta-analyse récente en cas d'inadéquation entre les souches présentes dans le vaccin et les souches circulantes (méta-analyse de Tricco et al BMC 2013 : l'efficacité rapportée pour la vaccin vivant chez les enfants de 6 à 36 mois est de 54% seulement en cas de non correspondance des souches vaccinales à la souche circulante (six essais, VE 54% [IC95% 28% à 71%]) et de 83% en cas de correspondance (sept essais, VE 83% [IC95% 75%- 88%]) ;
 - d'autre part, dans des études considérant l'effectiveness de la vaccination c'est-à-dire l'efficacité constatée en pratique médicale courante après chaque saison épidémique (résultats de l'étude I-Move selon Kissling et coll 2014), y compris chez l'enfant (méta-analyse de Osterholm 2012) ;
- Le modèle n'intègre pas les données d'efficacité vaccinales vis-à-vis des complications en particulier, dans les essais chez les enfants avec antécédents respiratoires, il n'a pas été démontré de différence en termes de réduction des hospitalisations par rapport au vaccin trivalent inactivé or le modèle de par sa construction, conduit à réduire le nombre d'hospitalisations dès lors que le nombre de cas de grippe symptomatique diminue. Les auteurs mentionnent toutefois une étude publiée aux Etats Unis qui rapporte en pratique clinique une réduction significative des admissions en soins intensifs des enfants (Ferdinands et al 2014).
- L'hypothèse de perte totale d'immunité à un an pour le vaccin inactivé est fondée sur un critère indirect de protection c'est à dire la faible persistance (13%) des titres d'anticorps à un taux considéré comme protecteur (>40) entre 6 à 9 mois post-vaccination retrouvés dans deux études (Lerman et coll et Johnson et coll). Or, des résultats divers sont disponibles dans la littérature quant à la persistance des anticorps pouvant aller de cinq-six mois à deux ans selon les individus. Par ailleurs, l'hypothèse d'une perte d'immunité de 30% à un an du vaccin vivant atténué repose uniquement sur deux études citées dans la méta-analyse de Rhorer et al 2009 (Tam et al 2007, Bracco et al 2009) qui estime l'efficacité de la vaccination sur les souches apparentées au vaccin lors de la deuxième année à 56%-57% chez des enfants de moins de 36 mois ayant reçu deux doses de vaccins la première année puis un placebo (par erreur dans une étude) la seconde année. Toutefois, ces analyses portent sur des effectifs limités et l'intervalle de confiance de ces estimations sont larges (57.0% [IC95% :6,1– 81,7] dans l'étude de Bracco). Par ailleurs, la perte d'efficacité de 30% considérée dans le modèle correspond, selon les auteurs, à la perte d'efficacité relative de la seconde année par rapport à la première (80%-56%/80%). Ainsi, au vu de la robustesse des données fondant cette hypothèse, l'efficacité résiduelle du vaccin vivant lors de la seconde année appliquée au modèle est jugée non conservatrice.

Les auteurs ont uniquement considéré les complications de la grippe retenues dans le modèle allemand. En particulier, le modèle ne prend pas en compte les bronchites, les hospitalisations éventuelles pour otites moyennes aiguës compte tenu de la prise en charge des otites en France ni les passages aux urgences donnant suite ou non à une hospitalisation (en termes de désutilité et de coûts) bien que des données françaises issues du réseau Oscour soient pourtant disponibles. Les auteurs justifient l'absence de considération des données du réseau Oscour par la non disponibilité des paramètres nécessaires au modèle (% hospitalisés en cas de grippe symptomatique avec ou sans passage aux urgences) et considèrent cette approche comme conservatrice.

3.4 Mesure et valorisation des états de santé

3.4.1 Evaluation des résultats de santé telle que présentée par les auteurs

► Méthode et données

Les scores de préférences sont issus de deux publications évaluant des produits dans le traitement de la grippe : Mauskopf et al (2000) chez des patients australiens à haut risque et Talbird et al (2009) chez des enfants américains de un à 12 ans. La première étude calcule un score à partir d'une échelle de qualité de vie datant de 1972, combinant la description du statut fonctionnel et de symptômes complexes. Un score d'utilité de 0,5579 pour un jour de grippe symptomatique a été mesuré. La deuxième publication reprend les résultats de Mauskopf et al en réalisant des ajustements pour déterminer des désutilités liées aux complications de la grippe (pneumonie, bronchite et otite) conduisant ou non à une hospitalisation.

A partir de ces deux études, les auteurs prennent en compte la désutilité liée à un jour de grippe symptomatique et les désutilités additionnelles liées à la survenue des deux complications de la grippe prises en compte dans le modèle (otite aiguë moyenne et pneumonie aiguë communautaire).

Concernant les décès, le nombre de QALYs perdus est estimé en pondérant l'espérance de vie du patient au moment de son décès par les niveaux d'utilité de base.

► Résultats

Les utilités de départ sont dépendantes des classes d'âge : 0,9150 pour les moins de 40 ans, 0,8595 pour les 41-60 ans et 0,7735 pour les plus de 60 ans. Ces données proviennent d'une étude allemande de 2006 qui donne les utilités en population générale en Allemagne, à partir d'un questionnaire EQ-5D.

Les désutilités prises en compte dans le modèle sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Valeurs d'utilité du modèle (source : d'après le dossier industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015)

	Désutilité par jour	Durée de l'épisode	QALY perdu par épisode
Cas de grippe	0,44	6 jours	0,007
Cas d'otite aiguë moyenne	0,44	1 jour supplémentaire	0,001* supplémentaire
Cas de pneumonie aiguë communautaire	0,48	6 jours supplémentaires + 3 jours supplémentaires si hospitalisation ou 8 jours supplémentaires si hospitalisation en unité de soins intensifs	0,008* / 0,012* / 0,018* supplémentaires

*Eléments non calculés dans le rapport technique des industriels – Calcul HAS

En termes de différentiel d'années de vie pondérées par la qualité de vie, dans l'analyse principale, les auteurs estiment que la pratique avec le vaccin TIV amène à une perte de 487 760 QALY sur 10 ans versus 480 816 QALY avec le vaccin QLAIV, sur l'ensemble de la population française.

3.4.2 Analyse critique de l'estimation des résultats de santé

► Méthode et données

Les auteurs justifient le choix de se baser sur les études de Mauskopf et Talbird par le fait que peu d'études sont disponibles dans la littérature et que les valeurs d'utilité disponibles dans ces deux études ont été utilisées par le modèle Allemand.

Les auteurs soulignent que les valeurs retenues de perte d'utilité sont identiques, bien que de source différente (O'Brien 2003), à celles retenues à l'issue d'une revue systématique menée par le KCE et utilisées dans un modèle de transmission dynamique développé récemment pour la Belgique.

Cependant, les auteurs n'ont pas réalisé de revue exhaustive de la littérature mise à jour dans ce domaine, ce qui est nécessaire pour pouvoir sélectionner en argumentant les données d'une étude plutôt qu'une autre. Les auteurs ont justifié ce point par le fait qu'ils ne retenaient pas l'analyse coût-utilité en analyse principale. Or, d'après une première revue exploratoire de la littérature, d'autres études sont disponibles avec des valeurs d'utilité différentes.

Par ailleurs, peu d'éléments sont disponibles dans le rapport technique de l'industriel et dans les deux articles sources pour juger de la qualité des données utilisées. Les états de santé sont décrits par une échelle de qualité de vie ; en revanche, la façon dont est remplie cette échelle de qualité de vie (questionnaire, VAS) et la méthode d'élicitation des préférences ne sont pas mentionnées. De plus, une désutilité de 0,48 a été appliquée aux pneumonies aiguës communautaires, contrairement à ce qui est retrouvé dans l'article de Talbird, qui applique à ces événements une désutilité identique à celle de la grippe et des otites aiguës moyennes (0,44). Ce point n'est pas explicité par les auteurs.

Les auteurs prennent en compte des utilités de départ par groupe d'âge provenant du modèle allemand. L'application de ces données dans la population française n'est pas discutée par les auteurs.

Aucune désutilité n'a été associée à l'hospitalisation. L'impact d'une hospitalisation sur le nombre de QALY perdu par épisode est seulement pris en compte par la durée de l'épisode pour les pneumonies, et non par un décrétement supplémentaire du fait de l'hospitalisation. Selon les auteurs, la désutilité moyenne supplémentaire appliquée aux complications est supposée prendre en compte les désagréments causés par les symptômes eux-mêmes, mais aussi ceux causés par les visites et traitements additionnels.

De même, les désutilités liées aux hospitalisations pour les cas de grippe symptomatique n'ont pas été prises en compte (par une augmentation de la durée de l'épisode ou par un décrétement supplémentaire) alors que les auteurs envisagent une probabilité d'hospitalisation de 0,05% dans les populations non à risque et de 0,35% dans les populations à risque (tableau 21 du rapport technique de l'industriel). Ces choix mériteraient d'être explicités, notamment pour les enfants, même s'ils apparaissent être en défaveur du produit évalué.

Aucune désutilité associée aux effets indésirables du vaccin n'est prise en compte. Selon les auteurs, la majorité des effets indésirables connus est d'intensité légère à modérée et de courte durée, et le profil de tolérance est comparable entre les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés injectables. Cependant, les essais comparatifs de Fluenz® versus le vaccin TIV indiquaient des taux de survenue plus élevés pour Fluenz® pour d'évènements indésirables suivants : congestion nasale, infection respiratoire, fièvre, céphalées, respiration sifflante.

► Résultats

Les désutilités associées à chaque jour d'évènements sont clairement présentées par les auteurs. En revanche, le nombre de QALY perdu par épisode n'est pas présenté, excepté pour les cas de grippe symptomatique. Les calculs ont été réalisés par la HAS.

3.5 Mesure et valorisation des coûts

3.5.1 Evaluation des coûts telle que présentée par les auteurs

► Coûts pris en compte

Les différentes catégories de coûts prises en considération sont les suivantes :

- coûts d'acquisition et d'administration des vaccins ;
- coûts de traitement des cas symptomatique de grippe : automédication, traitement en ambulatoire (consultation et traitement médicamenteux), hospitalisation ;
- coûts associés aux traitements des complications de la grippe : otite aiguë moyenne, pneumonie acquise en communauté.

L'analyse de référence prend en compte les coûts médicaux directs à la charge de la collectivité. Pour chaque poste de coûts, la distinction selon le type de financeur a été réalisée.

Les coûts associés aux pertes de productivité (adulte employé malade ou absence d'un adulte employé pour cause d'enfant malade) ont été intégrés dans une analyse complémentaire prenant une perspective sociétale.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Coûts d'acquisition et d'administration des vaccins

Dans le cas d'une primo-vaccination chez des enfants de moins de 9 ans, deux doses de Fluenz Tetra® sont prises en compte. Pour le vaccin TIV, une seule dose est mesurée.

L'administration des vaccins (TIV et Fluenz Tetra®) se fait lors d'une consultation. Les auteurs considèrent que les enfants de moins de deux ans sont pris en charge par un pédiatre, tandis que les autres (enfants de plus de deux ans et adultes) sont pris en charge par un médecin généraliste.

Coûts de traitement des cas symptomatique de grippe

Les taux de recours à un médecin généraliste ou à un pédiatre en cas de grippe symptomatique proviennent d'une étude française de 2002 (Carrat et al). Sur la base de cette étude, les auteurs ont considéré que 35% des adultes et 70% des enfants sans facteurs de risque consultent un médecin en cas de grippe symptomatique. La valeur médiane de 52,5% a été appliquée pour les adultes à risque et les experts ont fixé ce taux à 90% pour les enfants à risque.

Le traitement médicamenteux des cas symptomatique de grippe se fait par la prescription d'antiviraux, d'antibiotiques, d'analgésiques ou antipyrétiques, d'antitussifs ou par l'automédication. Les proportions de patients sous les différents traitements, selon l'âge et les facteurs de risque, proviennent de la littérature, principalement française. La proportion de patients hospitalisés pour le traitement d'une grippe symptomatique provient également de la littérature.

Coûts associés aux traitements des complications de la grippe

Les deux complications les plus fréquentes, l'otite aiguë moyenne et la pneumonie acquise en communauté, sont traités par antibiotiques, analgésiques et antipyrétiques. Des sprays nasals peuvent également être prescrits pour l'otite aiguë moyenne et une radiographie du thorax pour les pneumonies acquise en communauté. Les proportions de patients sous les différents traitements,

selon l'âge et les facteurs de risque, proviennent de la littérature française, excepté pour le taux de recours aux antibiotiques (étude anglaise Meier et al 2000, avis d'experts).

Les taux d'hospitalisation dû à une pneumonie, selon le groupe d'âge et les facteurs de risque, ont été ajustés de façon à ce que le taux total d'hospitalisation soit d'environ 1% (hypothèse). Ces taux par groupe ont été validés par les experts. Lors de la survenue d'une hospitalisation pour pneumonie, les auteurs ont pris en compte la possibilité d'une prise en charge en unité de soins intensifs ; ce taux provient de la littérature (étude américaine Wilson et al. 2013) (5% pour les personnes sans risque, 18% pour les personnes à risque). Ils ont par ailleurs considéré que la prise en charge en soins intensifs durait 3 jours.

Valorisation des coûts

Les coûts d'acquisition des vaccins correspondent aux prix de vente appliqués avant le 1^{er} janvier 2015 pour les vaccins TIV, soit 6,14€ PPTTC par dose. L'actualisation des prix de vente à 5,36€ PPTTC par dose a été réalisée en analyse de sensibilité en scénario.

Le coût d'acquisition de Fluenz Tetra® correspond au prix revendiqué, soit [REDACTED] par dose.

Les consultations sont valorisées par le tarif conventionnel, soit 23€ pour une consultation chez un médecin généraliste et 25€ pour une consultation chez un pédiatre.

Les examens d'imagerie (radiographie du thorax) sont valorisés à partir de la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Les coûts des différents traitements de la grippe et des complications sont valorisés par le prix moyen de vente, pondéré par le volume de vente. Les prix unitaires proviennent de la base des médicaments et informations tarifaires de l'assurance maladie. Les auteurs ont considéré qu'un traitement par antiviraux durait 5 jours (sous forme de poudre pour les enfants et sous forme de gélule de 75mg pour les adultes), qu'un traitement sous antibiotiques durait 14 jours et qu'un traitement sous analgésiques, antipyrétiques ou antitussifs durait au maximum 7 jours.

Le coût d'hospitalisation pour grippe ou pour pneumonie est valorisé par le coût de production disponible dans l'Etude nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC) de 2011 pour les établissements publics. Le coût d'hospitalisation est alors estimé en pondérant les coûts de production des GHM identifiés par le volume respectif d'activité mesuré dans la base agrégée 2013 du PMSI dans chacun des GHM (séjours avec un DP J09, J10 ou J11 pour les hospitalisations pour grippe / séjours avec DP J12 pour les hospitalisations pour pneumonie).

Dans une perspective 'assurance maladie', le coût d'hospitalisation est valorisé par le tarif le plus récent.

Le coût journalier de la prise en charge en soins intensifs est valorisé par le tarif.

Mesure et valorisation des coûts indirects

Les coûts indirects correspondent aux coûts associés aux arrêts de travail en raison d'une grippe symptomatique touchant une personne employée ou un enfant d'une personne employée.

Pour mesurer les coûts associés aux arrêts de travail, les auteurs posent les hypothèses suivantes :

- 35% des adultes (15-64 ans) consultent un médecin en cas de grippe symptomatique et 70% des enfants (Carrat et al. 2002) ;
- 70% des adultes employés consultant un médecin ont un arrêt de travail d'une durée moyenne de 4,8 jours (Mosnier et al. 2007, poster) ;
- 25% des adultes employés consultant un médecin pour un enfant malade ont un arrêt de travail d'une durée moyenne de 3 jours (Mosnier et al. 2007, poster) ;
- Les taux d'emploi des adultes employés sont les suivants : 29,9% chez les 15-24 ans, 81,6% chez les 25-49 ans et 54,8% chez les 50-64 ans (Insee 2011) ;

- En cas de complications, un arrêt de travail supplémentaire de 0,5 jour est supposé pour une otite aiguë moyenne et 3 jours pour une pneumonie aiguë communautaire ;
- En cas de décès suite à une pneumonie, une perte de 60 jours est considérée (méthode des coûts de friction).

La valorisation d'une journée de travail perdue est réalisée à partir du PIB par habitant de 2012 (31 059€, Insee) et du nombre de journée travail dans une année (218 jours, Insee enquête emploi 2007). Le coût d'une journée de travail est estimé par les auteurs à 142,5€.

Calcul du coût

Les coûts unitaires ont été multipliés par les ressources consommées.

Les coûts sont présentés en €2014.

► Résultats de l'analyse de coût

Le tableau ci-dessous présente les coûts moyens d'un épisode de grippe symptomatique par groupe d'âge et de facteur de risque, sans prise en compte des modifications des prix de vente des vaccins TIV et des erreurs dans la valorisation de certains coûts, qui ont été corrigés par les auteurs uniquement dans une analyse complémentaire.

Tableau 5. Résultats de l'analyse des coûts directs médicaux moyens d'un épisode de grippe symptomatique, dans les différentes populations (en € 2014) – Source : industriel – Dossier médico-économique, Octobre 2014.

Age-risk group	All payer € per episode	AM € per episode
CH1	47,70	32,95
CH2	32,04	19,51
CH3	28,25	17,10
CH4	17,65	8,84
OHA	16,41	7,22
ARA	78,67	46,70
ARC	139,16	107,19

Le coût moyen indirect par infection symptomatique est estimé à 92€.

3.5.2 Analyse critique de l'évaluation des coûts

► Coûts pris en compte

Le coût des traitements associés aux événements indésirables du vaccin, notamment les syndromes pseudo-grippaux et les congestions nasales, ne sont pas pris en compte par les auteurs. Les auteurs justifient ce choix par le fait que la majorité de ces effets indésirables est d'intensité légère à modéré et de courte durée, et que le profil de tolérance de Fluenz® est comparable à celui des vaccins inactivés injectables. Pourtant ces événements sont susceptibles d'être plus fréquents dans le cas d'une vaccination par Fluenz Tetra® sachant les taux d'événements indésirables plus élevés rapportés pour Fluenz® dans les essais comparatifs versus le vaccin TIV.

Par ailleurs, les passages aux urgences donnant suite ou non à une hospitalisation, et les coûts associés, ne sont pas pris en compte ce qui représente, selon les auteurs, une approche conservatrice.

Les montants des dépassements associés aux consultations n'ont pas été pris en compte.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

Mesure des coûts

Les taux de recours à un médecin en cas de grippe symptomatique et en fonction du profil du patient (adulte / enfant, à risque ou non), se basent sur des hypothèses à partir d'une phrase d'introduction de l'article de Carrat et al (2002). Par ailleurs, les auteurs indiquent prendre un taux de recours à un médecin de 70% pour les enfants sans facteurs de risque. Or, dans le tableau 21 du rapport technique ainsi que dans le modèle Java, des taux de 52,5% pour les enfants de 7-8 ans sans facteurs de risque et 35% pour les enfants de 9-17 ans sans facteurs de risque sont appliqués. La précision apportée par les auteurs manque de clarté mais si une erreur a été commise, elle semble plutôt être en défaveur du produit évalué.

Les taux de recours aux antiviraux pris en compte par les auteurs semblent élevés. En effet, ils mentionnent des taux de 5% pour les individus sans facteurs de risque 45% pour les individus à risque. Le bilan réalisé par grippenet pour la saison 2013-2014 indiquait un taux de 1%. Les auteurs ont indiqué que les données publiées par grippenet rapportaient pour la première fois le taux de recours aux antiviraux, sur une saison d'intensité et de durée plus faibles que les précédentes et ont cités deux autres études rapportant des taux autour de 5% (Mosnier et al 2007 et Blanchon et al 2013).

Valorisation des coûts

Une modification du prix de vente des vaccins TIV a eu lieu au 1^{er} janvier 2015 (date d'inscription au JO : 02/12/2014), passant de 6,14€ PPTTC par dose à 5,36€ PPTTC par dose. Cette modification a seulement été prise en compte dans une analyse de sensibilité, avec la variation d'autres paramètres simultanément. L'absence de prise en compte de cette modification en analyse de référence est favorable au produit évalué et l'incertitude ne peut être mesurée en l'absence d'analyse de sensibilité sur ce paramètre uniquement.

De même, une modification des prix de vente des antiviraux, antibiotiques et analgésiques pour le traitement de la grippe et de ses complications, a eu lieu au 1^{er} janvier 2015. Cette modification n'a pas été prise en compte par les auteurs.

Les tarifs conventionnels utilisés pour valoriser les consultations pour des enfants de moins de 16 ans sont erronés et sont supérieurs à ceux mentionnés par les auteurs. Les tarifs sont de :

- 31€ pour une consultation d'un enfant de moins de 6 ans chez un pédiatre ;
- 28€ pour une consultation d'un enfant de 6 à 16 ans chez un pédiatre ;
- 28€ pour une consultation d'un enfant de moins de 2 ans chez un médecin généraliste ;
- 26€ pour une consultation d'un enfant de 2 à 6 ans chez un médecin généraliste ;
- 23€ pour une consultation d'un enfant de 6 à 16 ans chez un médecin généraliste.

Dans le cadre de l'administration du vaccin, aucun impact n'est à attendre sur les résultats de l'analyse de référence puisque les mêmes tarifs sont utilisés pour les deux stratégies vaccinales et les populations ciblées sont identiques. En revanche, les pourcentages de recours à une consultation en cas de grippe sont différentes entre les deux stratégies, les tarifs erronés ayant ainsi un impact sur les différentiels de coûts ; cet impact est en défaveur du produit évalué. De même, si les populations ciblées par les deux vaccins ou si les couvertures vaccinales sont différentes entre les deux stratégies, ce qui est le cas dans les analyses complémentaires, ces erreurs dans les tarifs ont un impact (non conservateur) sur les résultats.

De même, l'hypothèse selon laquelle tous les enfants de plus de deux ans sont pris en charge par un médecin généraliste peut être considérée comme un peu forte, notamment pour les enfants à risque. Cette hypothèse a un impact conservateur sur les différentiels de coûts dès lors que les pourcentages de recours sont différents entre les deux stratégies et un impact non conservateur dès lors que les populations ciblées ou les couvertures vaccinales sont différentes.

Les coûts des différents traitements sont valorisés par un prix moyen de vente pondéré par le volume de vente. Les données présentées ne sont pas suffisantes pour comprendre la méthode de valorisation, étant donné qu'il existe pour chaque traitement (antiviraux, antibiotiques, analgésiques, antitussifs) plusieurs molécules avec des dosages différents, notamment entre les adultes et les enfants (dosages dépendant du poids). La façon dont sont calculés les coûts moyens globaux par traitement n'est pas claire, les auteurs ne semblent pas avoir calculé de coût journalier à partir des DDD (defined daily dose).

Des erreurs et des manques de précision sont à noter dans la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers :

- Les auteurs ont procédé à une analyse du PMSI agrégé de 2013 pour sélectionner les volumes des GHM les plus représentatifs. Or, au moment de la requête réalisée par l'industriel (janvier 2014), les données de 2013 étaient incomplètes. Le calcul du coût moyen sur la base de ces données incomplètes amène les auteurs à estimer un coût moyen d'hospitalisation pour une grippe symptomatique de 4 467€ pour la collectivité. Il aurait été préférable de réaliser ce calcul sur la base des données complètes de 2012 qui amènent à estimer un coût moyen d'hospitalisation pour grippe de 2 812€. Le calcul sur les données complètes de 2013 amène à un coût similaire (2 924€). Cette surestimation du coût du séjour hospitalier pour grippe symptomatique s'applique à très peu de cas de grippe (0,05% - 0,35%) mais est en faveur du produit évalué.

Concernant les coûts moyens d'hospitalisation estimés pour une pneumonie, le calcul sur des données incomplètes amène à des erreurs moindres. Par ailleurs, l'impact sur les résultats semble négligeable au vu des faibles occurrences d'hospitalisation pour une pneumonie.

Les auteurs indiquent avoir testé la mise à jour de ces coûts à partir des volumes complets de 2013 en analyse complémentaire avec la variation d'autres paramètres simultanément. Cependant, les nouveaux coûts ainsi estimés ne sont pas présentés et ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence.

- Dans la perspective de l'Assurance maladie, les tarifs pris en compte correspondent à ceux de 2013 et non à ceux de 2014, comme indiqué par les auteurs.
- Concernant les coûts d'une prise en charge en unité de soins intensifs :
 - En perspective collective, les coûts de production de l'ENCC intègrent déjà les coûts associés à une prise en charge en soins intensifs, il n'y a donc pas lieu de les rajouter. Les auteurs ont testé l'absence de prise en compte de ce coût uniquement dans une analyse complémentaire et non dans l'analyse de référence.
 - En perspective assurance maladie, le tarif identifié par les auteurs est erroné. En 2012, ce tarif est 404,79€ contrairement aux 808,61€ mentionné par les auteurs (ne concerne que 5% des personnes sans risque et 18% des personnes à risque). La prise en compte du coût correct a été prise en compte uniquement dans une analyse complémentaire et non dans l'analyse de référence.

Beaucoup d'erreurs non conservatrices sont relevées sur la méthode de valorisation, il est difficile de juger de l'importance que ces erreurs peuvent avoir sur le résultat et d'en mesurer l'incertitude associée. Une analyse complémentaire a été réalisée par les auteurs avec la mise à jour de certains coûts et la correction de certaines erreurs de valorisation relevées par la HAS (utilisation des données du PMSI 2013 en année complète, tarifs ENCC 2012 et correction des coûts en soins intensifs). Cependant, les coûts corrects ne sont pas intégrés à l'analyse de référence et aucune analyse de sensibilité déterministe univariée, sur chacun des coûts concernés, n'a pas été réalisée afin de mesurer l'impact des erreurs de valorisation sur les résultats.

Calcul du coût

Les coûts totaux des différents traitements par antiviraux, antibiotiques, analgésiques, antitussifs ou automédication ne sont pas présentés.

La méthode d'actualisation des coûts (valorisés en €2011, 2012 ou 2013) en € 2014 n'est pas présentée par les auteurs.

Le calcul des coûts indirects associés aux complications et au décès suite à une pneumonie n'est pas présenté par les auteurs.

Les coûts indirects moyens pour un cas de grippe symptomatique, en fonction des classes d'âge, ne sont pas présentés.

► Résultats de l'analyse de coût

Les résultats de l'analyse de coûts, par poste de coûts, ne sont pas présentés par les auteurs.

3.6 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

3.6.1 Présentation par les auteurs

► Résultats de l'étude médico-économique

Le tableau ci-dessous présente les résultats de l'analyse de référence, correspondant à la substitution du vaccin TIV par Fluenz Tetra® pour les enfants avec facteurs de risque sans modification des taux de couverture, au prix revendiqué par l'industriel de [REDACTED] par dose, dans une perspective collective et sur un horizon temporel de 10 ans.

Les résultats indiquent que Fluenz Tetra® coûte 813€ par année de vie supplémentaire par rapport au vaccin TIV, 662€ par QALY supplémentaire et 16€ par cas de grippe symptomatique évité.

Tableau 6. Résultats de l'analyse de référence (source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015)

Outcome in the total population 4% discounted results over 10 years	Switch at-risk 2-17 to QLAIV, unchanged coverage			
	Current	Switch to QLAIV	Incr. vs current	ICER (€)
Total direct costs (all-payer, € million)	4,934.1	4,938.7	4.6	
Number of life years lost due to influenza	242,206	236,551	-5,655	813
Number of lost QALYs	487,760	480,816	-6,943	662
Number of symptomatic cases	44,189,246	43,893,031	-296,215	16
Number of deaths	15,271	15,013	-258	17,820

Incr.: incremental; LYG: life-year gained; QALY: quality-adjusted life-years.

*impact of the switch to QLAIV of the at-risk children is evaluated in the total French population, thus including the indirect effect.

Les résultats, mesurant l'impact en termes épidémiologiques et économiques, sont également présentés dans deux sous populations afin d'être en mesure d'estimer la protection directe et indirecte conférée par Fluenz Tetra®.

Mesure de l'effet direct chez les enfants de moins de 18 ans avec facteurs de risque de complications, y compris les enfants de moins de 2 ans

Dans la population des enfants et adolescents de moins de 18 ans à risque, la substitution du vaccin TIV par le vaccin Fluenz Tetra® conduit à une réduction du nombre de cas de grippe symptomatique de 9,9% sur 10 ans (résultat actualisé).

Sur la base d'une estimation de la taille de la population des enfants de moins de 18 ans à risque, l'incidence de la grippe dans la population des enfants à risque est de 14,9% avec TIV et de 13,5% avec Fluenz Tetra®, soit une réduction absolue de 1,5%. Le nombre d'enfants à risque à vacciner pour éviter un cas de grippe dans cette population est de 71.

Les nombres d'otites aiguës moyennes, de pneumonies aiguës communautaires et d'hospitalisations sont également diminués de 9,8% dans cette population, sur 10 ans (résultats non actualisés).

Ces diminutions s'accompagnent d'un surcoût de près de 13,5 millions d'euro dans cette population (résultats actualisés).

Mesure de l'effet total (direct et indirect) dans la population totale

Dans la population totale, la protection directe et indirecte (effet de troupeau) conférée par la substitution du vaccin TIV par Fluenz Tetra[®] conduit à une réduction globale de 0,67% du nombre de cas de grippe symptomatique (résultat actualisé) décomposé de la façon suivante : réduction de 0,73% chez les enfants de moins de 18 ans sans facteur de risque et réduction de 0,48% chez les adultes de plus de 18 ans.

Sur la base d'une estimation moyenne de la taille de la population générale sur la période 2014-2023, l'incidence de la grippe dans la population totale est de 12,9% avec le TIV et de 12,8% avec Fluenz Tetra[®] soit une réduction absolue de 0,1%.

Les nombres d'otites aiguës moyennes, de pneumonies aiguës communautaires et d'hospitalisations sont également diminués de 1,3%, 1,3% et de 2,1 % respectivement dans la population totale, sur 10 ans (résultats non actualisés).

Ces diminutions s'accompagnent d'un surcoût de 4,6 millions d'euro (résultats actualisés).

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Des analyses de sensibilité univariées déterministes, en scénarios et probabilistes ont été réalisées afin d'explorer l'incertitude du modèle.

Analyse de sensibilité déterministe

Les analyses de sensibilité déterministes sont menées sur des valeurs minimales et maximales provenant de la littérature, d'opinions d'experts ou d'hypothèses de variation de plus ou moins 50% ou 10% autour de la valeur centrale. Les résultats sont présentés sous la forme d'un graphique de Tornado et mesurent l'impact des paramètres sur le critère principal (coût par année de vie gagnée) dans l'ensemble de la population française et sur le nombre de cas de grippe symptomatique évité dans la population ciblée et dans la population totale.

Incertaince liée aux principales hypothèses du modèle

Les paramètres ayant le plus fort impact sur le critère de résultat principal sont :

- Le taux de reproduction de base R_0 ;
- La durée de l'immunité acquise après infection par un virus de souche A ;
- La durée de l'immunité acquise après infection par un virus de souche B ;
- L'efficacité du vaccin Fluenz Tetra[®] ;
- La durée de l'immunité acquise après vaccination avec Fluenz Tetra[®].

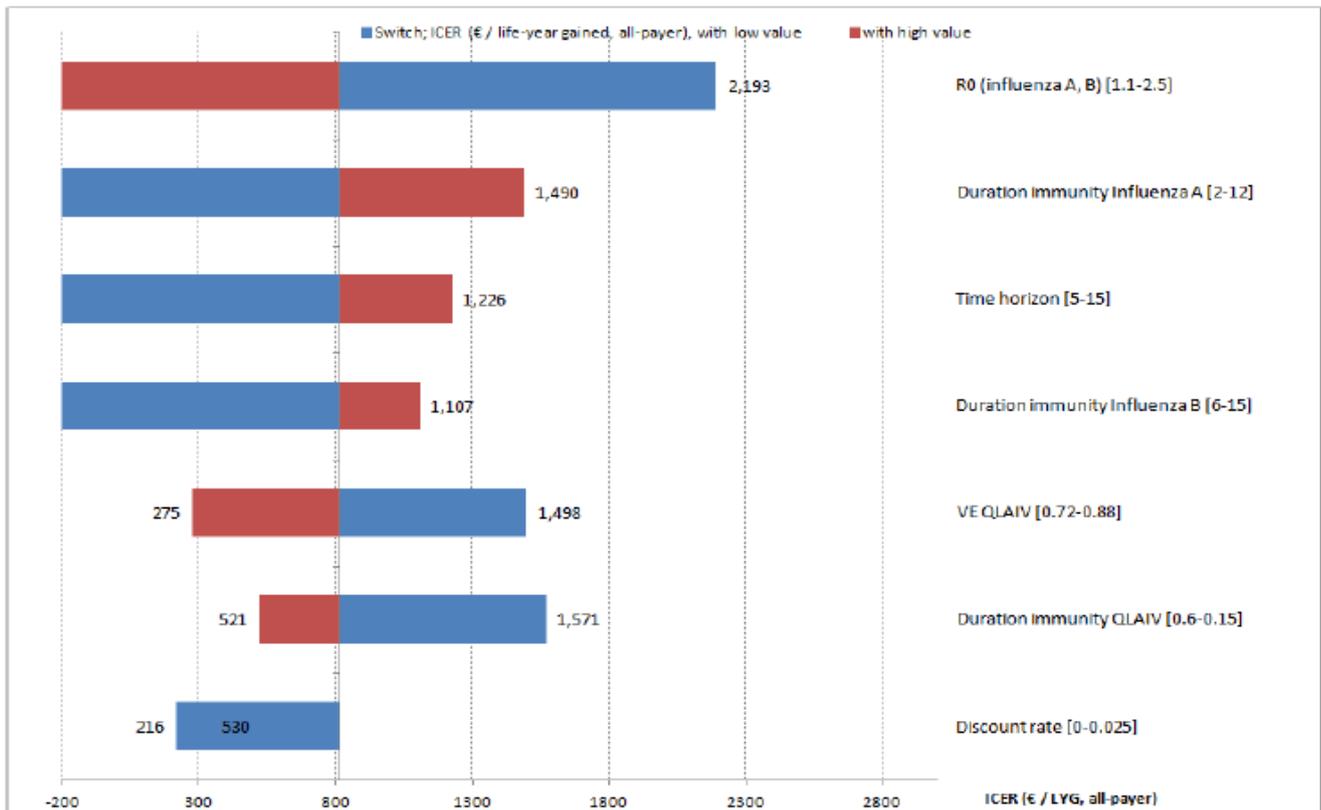
La stratégie vaccinale avec Fluenz Tetra[®] chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque domine la stratégie avec TIV dans 3 situations :

- Avec un taux de reproduction de base R_0 de 2,5 (1,27 dans le cas de base) ;
- Une durée de l'immunité acquise après infection par un virus de souche A de 2 ans (6 ans dans le cas de base) ;
- Une durée de l'immunité acquise après infection par un virus de souche B de 6 ans (12 ans dans le cas de base).
- Un horizon temporel de 5 ans.

Incertaince liée aux choix structurants de l'évaluation

Les auteurs présentent des analyses de sensibilité en faisant varier l'horizon temporel (entre 5 et 15 ans) et le taux d'actualisation (entre 0 et 2,5%). L'impact du choix de l'horizon temporel sur les résultats est relativement fort puisque la stratégie vaccinale avec Fluenz Tetra® domine la stratégie avec TIV lorsque l'horizon est de 5 ans. Cependant, ce résultat constitue un effet mécanique du modèle (appelé « honeymoon period ») dû au pic d'immunité en début de période.

Figure 2 : Graphique de Tornado (source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015)



Base case €813 per life-year gained at 10 years

ICER values < 0 represent dominant situations for the evaluated vs. the current strategy (higher benefit, lower total costs).

Les analyses de sensibilité déterministes sur le nombre de cas de grippe symptomatique évité montrent des résultats similaires : les paramètres du modèle de transmission sont ceux ayant le plus d'impact sur les résultats.

Analyse de sensibilité probabiliste

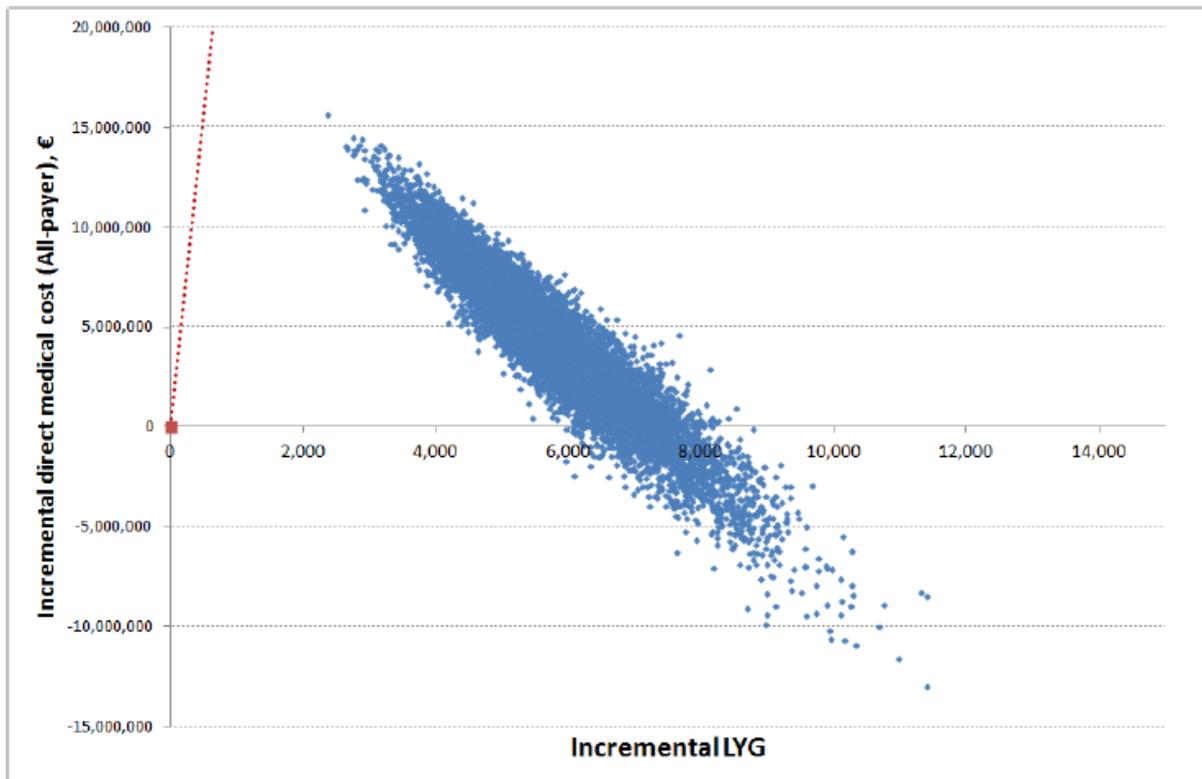
L'analyse de sensibilité probabiliste a intégré la variation des paramètres de transmission de la grippe (R0, durée de contagion, proportion de personnes infectées développant les symptômes, durée), de la durée de l'immunité acquise après infection par une souche A ou une souche B ou vaccination avec Fluenz Tetra®, de l'efficacité des vaccins (de TIV selon les classes d'âge et les facteurs de risque et de Fluenz Tetra®), de la proportion de consultations (par classe d'âge et facteurs de risque), de la proportion de développer une complication (par classe d'âge et facteurs de risque), des coûts d'hospitalisation et des données d'utilité. Les distributions des paramètres proviennent de la littérature ou d'opinions d'experts et sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 7. Paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste (source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015)

Parameter	Distibution	Parameter 1	Parameter 2
Basic reproduction number R0	Normal	1.27	0.12
Duration of contagiousness	Lognormal	1.61	0.13
Proportion of infected developing symptoms	Beta	67	33
Duration of naturally-acquired immunity, after inf A	Lognormal	1.79	0.13
Duration of naturally-acquired immunity, after inf B	Lognormal	2.48	0.13
Duration of vaccination-acquired immunity QLAIV (% immunity lost after first season)	Beta	30	70
Vaccine efficacy TIV, 1y	Beta	11	89
Vaccine efficacy TIV, 2-17y	Beta	59	41
Vaccine efficacy TIV, 18-64y, low risk	Beta	68	32
Vaccine efficacy TIV, high risk	Beta	58	42
Vaccine efficacy QLAIV 2-17y	Beta	80	20
Proportion of symptomatic visiting GP, CH1	Beta	70	30
Proportion of symptomatic visiting GP, CH2	Beta	70	30
Proportion of symptomatic visiting GP, CH3	Beta	52.5	47.5
Proportion of symptomatic visiting GP, CH4	Beta	35	65
Proportion of symptomatic visiting GP, OHA	Beta	35	65
Proportion of symptomatic visiting GP, ARA	Beta	52.5	47.5
Proportion of symptomatic visiting GP, ARC	Beta	90	10
Proportion of symptomatic developing AOM, CH1	Beta	39.7	60.3
Proportion of symptomatic developing AOM, CH2	Beta	19.6	80.4
Proportion of symptomatic developing AOM, CH3	Beta	19.6	80.4
Proportion of symptomatic developing AOM, CH4	Beta	4.4	95.6
Proportion of symptomatic developing AOM, ARC	Beta	19.6	80.4
Proportion of symptomatic developing CAP, CH1	Beta	28	972
Proportion of symptomatic developing CAP, CH2	Beta	25	975
Proportion of symptomatic developing CAP, CH3	Beta	25	975
Proportion of symptomatic developing CAP, CH4	Beta	10	990
Proportion of symptomatic developing CAP, OHA	Beta	4	996
Proportion of symptomatic developing CAP, ARA	Beta	25	975
Proportion of symptomatic developing CAP, ARC	Beta	60	940
QALY detriment in case of influenza	Beta	0.44	0.56
QALY detriment in case of AOM	Beta	0.44	0.56
QALY detriment in case of CAP	Beta	0.48	0.52
Cost of hospitalisation for influenza (Public)	Gamma	61.47	44.97
Cost of hospitalisation for influenza (Patient)	Gamma	61.47	27.71
Cost of hospitalisation for CAP, regular, <18y (Public)	Gamma	61.47	34.28
Cost of hospitalisation for CAP, regular, <18y (Patient)	Gamma	61.47	4.07
Cost of hospitalisation for CAP, regular, ≥18y (Public)	Gamma	61.47	60.34
Cost of hospitalisation for CAP, regular, ≥18y (Patient)	Gamma	61.47	27.74
Cost of hospitalisation for CAP, ICU, <18y (Public)	Gamma	61.47	65.86
Cost of hospitalisation for CAP, ICU, <18y (Patient)	Gamma	61.47	11.96
Cost of hospitalisation for CAP, ICU, ≥18y (Public)	Gamma	61.47	91.92
Cost of hospitalisation for CAP, ICU, ≥18y (Patient)	Gamma	61.47	35.63

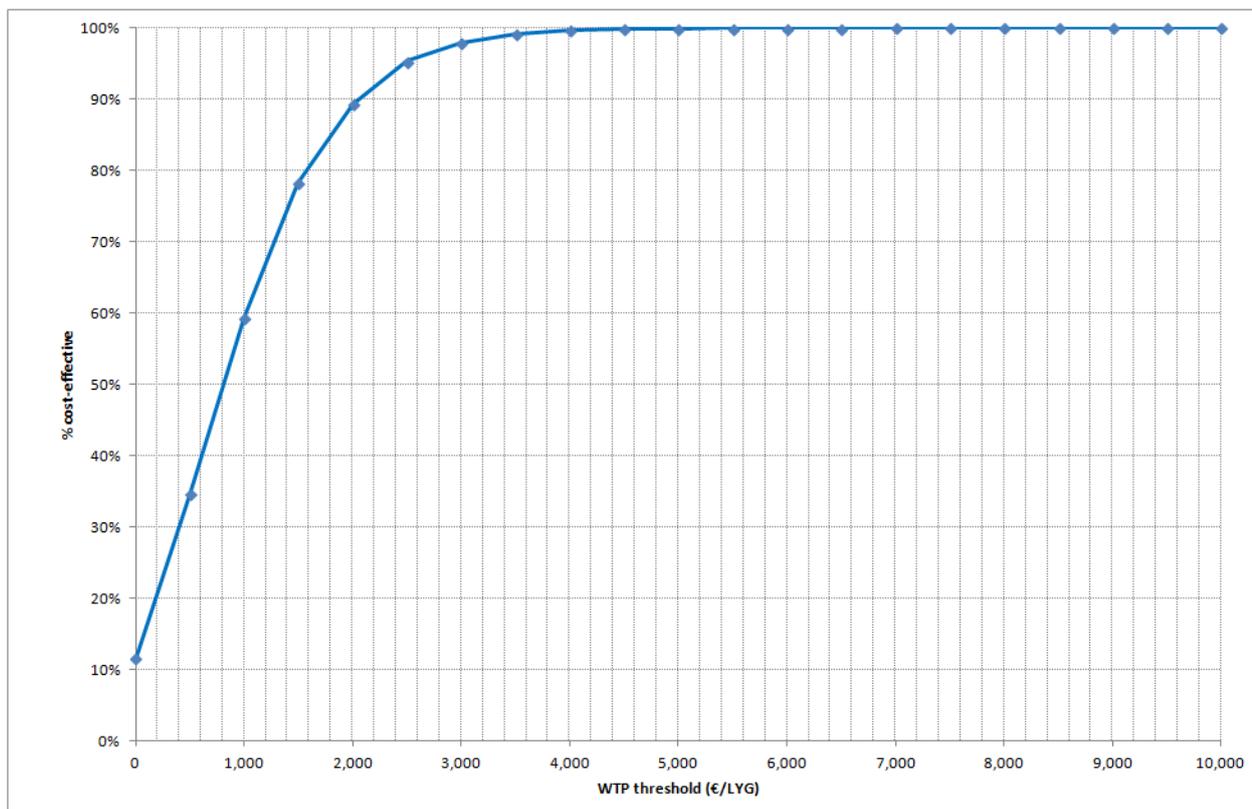
Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentés dans les figures ci-dessous.

Figure 3. Résultat de l'analyse de sensibilité probabiliste. Distribution des différentiels de coûts et d'efficacité issus des simulations (source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015).



The red dotted line indicates a WTP threshold of € 31,059/ LYG: 100% of the simulations are acceptable.

Figure 4. Résultat de l'analyse de sensibilité probabiliste. Courbe d'acceptabilité (source : industriel – Dossier médico-économique, Janvier 2015).



Dans 12% des simulations, la stratégie vaccinale avec Fluenz Tetra® pour les enfants de 2 à moins de 18 ans domine la stratégie avec TIV (moins coûteuse et plus efficace en termes d'année de vie gagnée).

La courbe d'acceptabilité indique que 90% des RDCR simulés sont inférieurs à 2 000€ par année de vie supplémentaire.

Analyse de sensibilité en scénarios

Augmentation du taux de couverture des enfants de 2 à moins de 18 ans avec facteurs de risque

Dans une analyse en scénario, les auteurs testent l'impact de l'augmentation du taux de couverture avec Fluenz Tetra® jusqu'à 50% sur les trois premières années puis constant sur les années suivantes chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque. Cette augmentation est justifiée selon les auteurs par la meilleure acceptabilité présumée du vaccin Fluenz Tetra® chez l'enfant du fait de son mode d'administration intranasal comparé aux vaccins injectables.

L'augmentation du taux de couverture avec Fluenz Tetra® conduit à un RDCR de 2 192€ par année de vie supplémentaire par rapport à la stratégie vaccinale actuelle avec TIV, 1 780€ par QALY supplémentaire et 42€ par cas de grippe symptomatique évité. Les résultats de cette analyse indiquent que l'augmentation des dépenses liées à l'augmentation de la couverture vaccinale chez les enfants à risque n'est pas compensée par l'augmentation des bénéfices en santé.

Dans la population ciblée par la substitution du TIV par Fluenz Tetra® (enfants de 2 à moins de 18 ans à risque), une couverture de 50% avec Fluenz Tetra® conduit à une réduction du nombre de cas de grippe symptomatique de 29% sur 10 ans. Ces diminutions s'accompagnent d'un surcoût de 81 millions d'euro sur 10 ans (résultats non actualisés).

Cette diminution du nombre de cas de grippe chez les enfants à risque s'accompagne d'une protection indirecte sur le reste de la population non concernée par la modification de la stratégie vaccinale (effet de troupeau) et amène à une réduction de 1,9% du nombre de cas de grippe symptomatique sur la population totale. Ces diminutions s'accompagnent d'un surcoût de 35 millions d'euros sur 10 ans (résultats actualisés).

Sur la base d'une estimation moyenne de la taille de la population générale sur la période 2014-2023, l'incidence de la grippe dans la population totale est de 12,9% avec le TIV et de 12,6% avec Fluenz Tetra® soit une réduction absolue de 0,2%.

Les analyses de sensibilité déterministes réalisées sur ce scénario montrent que les paramètres les plus influents sont le taux de reproduction de base R_0 , la durée de l'immunité acquise après infection par un virus de souche A et de souche B et l'horizon temporel. Pour un taux de R_0 de 2,5 et une durée de l'immunité suite à une infection par le virus de souche A de 2 ans, la stratégie avec Fluenz Tetra® est dominante.

Dans 0,1% des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste, la stratégie avec Fluenz Tetra® est dominante et 100% des RDCR simulés sont inférieurs à 7 000€ par année de vie supplémentaire.

Variation du prix de Fluenz Tetra®

Les auteurs testent différents scénarios en faisant varier le prix de la dose de Fluenz Tetra® : de ██████ (-50% du prix revendiqué), ██████ (-22% du prix revendiqué) et ██████ (+18% du prix revendiqué).

Dans l'analyse de référence, la stratégie vaccinale Fluenz Tetra® pour les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque, avec des taux de couverture inchangés, domine la stratégie TIV lorsque le prix de la dose de Fluenz Tetra® est fixé à ██████ ou ██████. Le RDCR de Fluenz Tetra® versus TIV est de 1 866€ par année de vie supplémentaire lorsque le prix de Fluenz Tetra® est fixé à ██████.

Dans le cas où le taux de couverture de la population ciblée des enfants de 2 à moins de 18 ans à risque atteint 50%, la stratégie vaccinale Fluenz Tetra® domine la stratégie TIV uniquement lors-

que le prix de la dose de Fluenz Tetra® est fixé à [REDACTED]. Le RDCR de Fluenz Tetra® versus TIV est de 1 164€ par année de vie supplémentaire lorsque le prix de Fluenz Tetra® est fixé à [REDACTED] et de 3 009€ pour un prix de [REDACTED].

Analyse exploratoire :

Modification de l'horizon temporel et mise à jour des prix de vente des vaccins TIV et des coûts d'hospitalisation

Suite à l'échange technique, les auteurs ont simulé une nouvelle analyse en fixant un horizon temporel de 12 ans, avec la mise à jour des prix de vente des vaccins TIV (de 6,14€ PPTTC à 5,36€ PPTTC) et des coûts d'hospitalisation en soins intensifs. Cette analyse amène à un RDCR de 1 150 € par année de vie gagnée. Cette nouvelle analyse amène à une augmentation de 41% du RDCR par rapport à l'analyse de référence.

Différentes analyses de sensibilité ont été menées sur ce scénario :

- Modification des hypothèses de durée d'immunité et d'efficacité résiduelle entre les vaccins TIV et Fluenz Tetra® :
 - Aucune efficacité la deuxième année pour Fluenz Tetra® et les vaccins TIV : le RDCR est de 4 233€ par année de vie supplémentaire, soit une augmentation de 268%.
 - Durée d'immunité de 2 ans avec une perte d'efficacité de 30% la deuxième année pour les vaccins TIV et Fluenz Tetra® : le RDCR est de 3 778€ par année de vie supplémentaire, soit une augmentation de 228%.
- Modification des taux de couverture avec la vaccination Fluenz Tetra® :
 - le RDCR est de 1 909€ par année de vie supplémentaire avec un taux de couverture de 30% (augmentation de 60%) ;
 - le RDCR est de 2 230€ par année de vie supplémentaire avec un taux de couverture de 40% (augmentation de 94%) ;
 - le RDCR est de 2 504€ par année de vie supplémentaire avec un taux de couverture de 50% (augmentation de 118%).

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Le modèle initial a été validé par le Robert Koch Institute en Allemagne. Sa transposition française a été validée par trois experts français spécialistes en maladies infectieuses le Pr Fabrice Carrat, en pédiatrie le Pr Catherine Weil-Olivier et en économie de la santé Xavier Lenne.

Validité interne

Les modalités et résultats de l'étape de validité interne (cohérence intrinsèque du modèle, logique mathématique ou mécanique des connexions entre les paramètres et le résultat final) ne sont pas présentés.

Validité externe

Calibration des données :

Le modèle a été calibré sur deux paramètres :

- Le nombre moyen annuel de visites pour grippe :

Celui-ci a été déterminé à partir des données d'incidence publiés dans le bulletin épidémiologique de l'InVS depuis la saison 2005-06 c'est-à-dire en moyenne 2,5 millions de visites pour syndrome grippal par saison en France métropolitaine. Par ailleurs, il a été considéré que 65% des consulta-

tions surviennent pendant l'épidémie grippale (9 semaines) avec un taux de positivité à la grippe de 75% et que 35% des consultations surviennent en dehors de la période épidémique avec un taux de positivité à la grippe de 25%.

Le modèle a ainsi été calibré de sorte que les simulations faisant varier le taux de reproduction de base et le taux d'immunité initial de la population aboutissent à 2,3 millions de visites par an.

- Le nombre de décès liés à une pneumonie aigüe communautaire par classe d'âge ;

Le modèle a été calibré de sorte que les simulations faisant varier la probabilité de décès par pneumonie aigüe communautaire aboutissent à 1 500- 2 000 décès par an. La simulation a abouti à 1960 décès par an pour un taux de reproduction de base de 1,27 (erreur > 10%). La majorité (88%) de ces décès sont survenus chez les adultes et à risque.

Les prédictions du modèle ainsi calibré sont les suivantes : 27 500 hospitalisations, 2 800 séjours en soins intensifs et 1960 décès en moyenne par an.

Les nombres de décès aux deux bornes testés du R0, en analyse de sensibilité déterministe, sont les suivants :

- Pour un taux R0 fixé à 1,1 : le modèle aboutit à 1 342 décès en moyenne par an avec les vaccins TIV et 1 317 décès en moyenne par an avec Fluenz Tetra® ;
- Pour un taux R0 fixé à 2,5 : le modèle aboutit à 5 762 décès en moyenne par an avec les vaccins TIV et 5 716 décès en moyenne par an avec Fluenz Tetra®.

La validité du modèle démographique a été évaluée par comparaison avec les projections INSEE de la population. L'évolution de la population telle que simulée par le modèle en fonction des groupes d'âge et des facteurs de risque est présentée par les auteurs comme conforme aux projections de l'INSEE (scenario central).

La validité du modèle de transmission a été évaluée par comparaison des hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès pour grippe simulés par le modèle avec les données publiées issues du programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) (Bonmarin, 2012). Cette comparaison repose sur l'hypothèse que 4% des événements identifiés dans le PMSI sont attribuables à la grippe.

La validité du module économique a été évaluée par comparaison des coûts avec le coût moyen par épisode de syndrome grippal issue des données publiées par le réseau GROG. Le coût moyen par grippe symptomatique est estimé à 41€ dans le modèle (coût total des traitements de la grippe et des complications, hors coût de la vaccination / nombre de cas de grippe symptomatique). Il est compris entre 36€ et 51€ par épisode dans l'article du GROG (saison 2005).

3.6.2 Analyse critique de la présentation des résultats et de l'analyse de sensibilité

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats de l'analyse de référence, en coût par année de vie gagnée, sont présentés de façon claire, ainsi que ceux sur les critères de résultats secondaires (coût/QALY, coût/nombre de cas de grippe symptomatique évité).

Les auteurs présentent les résultats de façon détaillée, en termes d'impact épidémiologique et économique, sur deux populations afin d'estimer d'une part l'effet direct de la substitution de la vaccination du TIV par le Fluenz Tetra®, et d'autre part l'effet indirect sur la population totale. Cependant, la part de l'effet direct chez les enfants à risque de complications ne peut être précisément estimée dans la mesure où le modèle ne permet pas de distinguer les enfants à risque de moins de 2 ans, non éligibles à la vaccination par Fluenz Tetra®.

Par ailleurs, la façon dont est mesuré le nombre d'infections de grippe (A+B), servant au calcul du taux d'incidence, n'est pas claire. Ce nombre est différent du nombre de cas de grippe symptomatique.

► **Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité**

Les auteurs réalisent des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste et utilisent les outils de présentation des résultats (graphique de Tornado, graphique coût-efficacité et courbe d'acceptabilité) adéquates.

En revanche, les bornes retenues pour les analyses de sensibilité déterministes peuvent ne pas correspondre à l'incertitude des paramètres estimés dans la littérature (intervalles de confiance des estimations) et les valeurs des paramètres pour les analyses de sensibilité probabilistes ne sont pas suffisamment justifiées par les auteurs.

Analyse de sensibilité déterministe

Les résultats des analyses de sensibilité déterministe sont clairement présentés.

Certaines analyses de sensibilité déterministe n'ont pas été réalisées par les auteurs et ne permettent pas de mesurer l'impact de l'incertitude associée à certains paramètres sur les résultats. Ces analyses de sensibilité déterministe manquantes portent sur les paramètres suivants :

- Une analyse prenant en compte une perte totale d'immunité de Fluenz Tetra® après la première année, sachant que l'hypothèse d'un maintien de l'efficacité de 59% à 2 ans est une hypothèse très favorable au produit évalué ;
- Une analyse sur la durée de l'immunité conférée par le TIV ;
- Une analyse prenant en compte le taux de couverture vaccinal ;
- Une analyse faisant varier les taux d'hospitalisation par classe d'âge.

Toutefois, des analyses de sensibilité faisant varier la durée d'immunité conférée par les vaccins ont été réalisées dans le cadre de l'analyse complémentaire (vaccination de tous les enfants avec un taux de couverture vaccinal à 50%) et indiquaient des résultats très différents de ceux de la première analyse (18 001 euros/année de vie supplémentaire) : le RDCR est augmenté de 42% lorsque d'une perte totale d'immunité pour Fluenz Tetra® est testée et de 64% lorsqu'une perte de 30% d'immunité à deux ans est considérée pour le TIV. Bien que ces analyses n'aient pas été réalisées dans l'analyse de référence sur la population des enfants à risque, il ne peut être exclu que la différence dans la durée d'immunité accordée aux deux vaccins ait un fort impact sur les résultats.

De même, des analyses de sensibilité faisant varier le taux de couverture chez les enfants à risque ont été réalisées dans le cadre d'une analyse exploratoire. Ces résultats ne sont pas présentés sous forme d'un ratio coût-résultat mais seulement sous la forme d'un nombre de cas de grippe symptomatique évité. Ils ne sont donc pas exploitables en l'état.

Enfin, les analyses de sensibilité faisant varier le R0 auraient pu faire état du nombre de décès associés aux différentes bornes du R0 testées afin d'amener un éclairage sur la stabilité du modèle.

Analyse de sensibilité probabiliste

Les auteurs ne présentent pas le ratio moyen en coût par année de vie gagnée obtenu sur les 10 000 simulations.

Analyse de sensibilité en scénario

Des analyses en scénario sont réalisées sur différentes hypothèses de prix du vaccin Fluenz Tetra®. Cependant, les analyses de sensibilité ne sont pas réalisées sur ces différents scénarios.

L'analyse en scénario testant l'impact d'un taux de couverture de 50% à partir de la troisième année puis constant sur l'horizon temporel avec Fluenz Tetra® chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque repose sur la meilleure acceptabilité présumée du vaccin Fluenz Tetra® intranasal comparé aux vaccins injectables chez l'enfant et est fondée sur les taux de couverture vaccinale constatés au Royaume-Uni lors de la première campagne de vaccination généralisée 2013-2014. En effet, un taux de couverture moyen de 52,5% a été obtenu en Angleterre chez les enfants de 4-11 ans dans les 7 régions pilotes ayant mis en place un programme de vaccination majoritairement en milieu scolaire (Pedoby 2014). Parmi ces régions pilotes, la seule région pilote ayant mis en place un programme de vaccination organisé avec les médecins généralistes et les officines, a atteint toutefois un taux de couverture de 35,8%. Par ailleurs, les taux de couverture rapportés à partir d'une analyse de la base de données CPRD, ne montre pas d'augmentation substantielle du taux de couverture vaccinal chez les enfants à risque la première année (44,2% versus 41,2%). L'analyse présentée repose sur des hypothèses peu étayées et peu transposables au contexte français. Les résultats présentés ne peuvent donc être considérés.

Analyse exploratoire

L'analyse proposée par les auteurs ne peut être prise en compte qu'à titre exploratoire. Elle ne peut se substituer à l'analyse de référence car aucune analyse de sensibilité probabiliste n'a été réalisée.

Cependant, elle permet de noter que l'hypothèse selon laquelle les vaccins TIV et Fluenz Tetra® auraient des durées d'immunité différentes a un très fort impact sur le RDCR. Par ailleurs, l'augmentation des taux de couverture avec Fluenz Tetra® amène à augmenter de façon non linéaire le RDCR.

Analyse des limites et de la validité de l'étude

Les modalités relatives à la validité interne du modèle et la validité externe et en particulier la comparaison des résultats de ce modèle avec les résultats d'autres modèles publiés (cross-validity) sont insuffisamment discutés au regard des différences notables obtenus en termes de RDCR.

La comparaison des résultats du modèle aux données du PMSI indique que les prédictions du modèle surestiment les estimations liées aux hospitalisations (27 527 séjours annuels en moyenne versus 2 616), aux séjours en soins intensifs (2 800 séjours en soins intensifs versus 490) et au décès attribuables à la grippe (1960 décès versus 304 décès). Si le PMSI ne permet de comptabiliser que les décès survenant en milieu hospitalier, les données de mortalité nationales du CépiDC conduisent à 638 décès pour grippe en 2008 (208 décès attribuables à la grippe auxquels s'ajoutent 4% des 10 808 décès pour pneumonie toute cause si on considère que 4% sont attribuables à la grippe (même hypothèse PMSI).

Ainsi, une forte incertitude est notée quant à l'estimation des taux de décès associé à la grippe et des taux d'hospitalisation. Une analyse de l'incertitude rendant compte de la stabilité du modèle a été réalisée par les auteurs : le nombre de décès en moyenne par an varie de 1 300 décès à 5 700 décès en fonction des bornes du taux de reproduction R_0 , ce qui indique que le modèle est très sensible. Selon les auteurs, une analyse plus approfondie de l'incertitude n'était pas possible dans la mesure où les taux de décès et d'hospitalisation ont été essentiellement fixés par calibration. Toute variation autour des valeurs centrales aurait pour conséquence selon les auteurs d'éloigner les résultats du modèle de la situation actuelle. Ainsi, l'incertitude associée à l'estimation du nombre de décès attribuables à la grippe ne peut être estimée dans le modèle (c.f. calibration).

Le coût moyen par épisode de syndrome grippal issu du modèle est de 41 euros par épisode (obtenu en divisant le coût total des traitements de la grippe et de ses complications par le nombre de cas symptomatiques) ce qui paraît conforme au coût moyen estimé entre 36 et 51 euros par épisode dans une publication de 2005 du réseau GROG.

4. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique

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

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

Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Absence d'une analyse principale en coût-utilité		+	
Absence de comparateurs pertinents : Fluenz® et FluarixTetra®		+	
Modélisation			
Absence de revue exhaustive de la littérature relative à l'efficacité vaccinale	-		
Absence de prise en compte d'une efficacité distincte en cas d'inadéquation entre la composition du vaccin et les souches circulantes (i.e. mismatch)		+	
Absence de prise en compte d'une efficacité d'effectiveness relatives à l'efficacité constatée de la vaccination après chaque saison	-		
Choix d'une hypothèse très favorable au vaccin Fluenz Tetra® sur la durée d'immunité et l'efficacité résiduelle (efficacité résiduelle de 59% lors de la seconde année vs 0% pour TIV)		+	
Absence de prise en compte des données d'efficacité vaccinales vis-à-vis des complications	-		
Absence de prise en compte des effets indésirables de la vaccination	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
Absence de revue exhaustive de la littérature pour sélectionner les valeurs d'utilité		+	
Absence d'information sur la méthode de description des états de santé et de valorisation des scores de préférence		+	
Absence de discussion sur la transposabilité dans le contexte français des valeurs d'utilité initiales	-		
Absence de prise en compte d'une désutilité associée à l'hospitalisation	-		
Manque de précision sur les taux de recours à un médecin en cas de grippe symptomatique	-		
Absence de prise en compte des modifications de prix des vaccins TIV et des traitements de la grippe et de ses complications (antiviraux, antibiotiques et analgésiques) dans l'analyse de référence	-		
Valorisation erronée des consultations	-		
Manque de précision sur la méthode de mesure et de valorisation des traitements de la grippe et de ses complications (prix moyen de vente)	-		
Mesure et valorisation erronées des séjours hospitaliers dans l'analyse de référence (mesure sur une année incomplète du PMSI, coût de la réanimation ajoutés aux coûts de production)	-		
Absence de présentation des coûts par poste	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyses de sensibilité dans l'analyse de référence sur la durée d'immunité conférée à Fluenz Tetra® et TIV		+	
Absence d'analyses de sensibilité dans l'analyse de référence sur : les scénarios des différents prix et, le taux de couverture vaccinal, le taux d'hospitalisation	-		
Justification insuffisante des bornes retenues pour les analyses de sensibilité	-		
Absence d'analyse de l'incertitude sur les estimations des décès attribuables à la grippe en France	-		

5. Annexe 5 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel.

Liste des questions techniques :

Rapport de présentation

- 1) Dans le rapport de présentation, le tableau 8 est incomplet. Les conditions de commercialisation, de remboursement et de coût dans les cinq fondant la notion de prix européen doivent être précisées.

Modèle JAVA

- 2) Dans la mesure où les résultats du nouveau rapport technique ne peuvent être retrouvés en modifiant les taux de couverture et la population ciblée par Fluenz Tetra, le fichier du modèle comportant les données de l'analyse de référence actualisée en janvier 2015 et intégrant les modifications demandées ci-dessous est attendu. Par ailleurs, les prix des vaccins (TIV et Fluenz Tetra) ne sont pas retrouvés dans le fichier du modèle et ne peuvent être modulés par la HAS.
- 3) Pouvez-vous nous fournir un guide d'utilisation du modèle java ?

Choix structurants

- ▶ Analyse économique et choix du critère de résultat
- 4) Compte tenu du fardeau associé à la grippe (nombre de cas de grippe très supérieur au nombre de décès attribuable à la grippe), la perte de qualité de vie en cas de survenue de grippe constitue un facteur important à considérer, ce d'autant qu'une analyse en coût-utilité a été réalisée dans la plupart des modèles économiques publiés. Le choix de ne pas considérer l'analyse coût-utilité en analyse principale est donc à justifier.
 - ▶ Horizon temporel
 - 5) Le choix d'une analyse à un horizon temporel à 10 ans est discutable notamment au regard de l'hypothèse portant sur la durée d'immunité conférée suite à une infection par une souche B i.e. 12 ans. Le guide méthodologique de la HAS recommande de choisir un horizon temporel suffisamment long pour intégrer l'ensemble des différentiels de coût et de résultat attendus. Compte tenu de cette hypothèse, une analyse de référence sur 12 ans est dès lors attendue.
 - ▶ Choix de la stratégie comparateur
 - 6) L'absence d'évaluation de l'efficience de Fluenz Tetra par rapport à Fluenz intranasal disponible en France jusqu'en octobre 2014, et que Fluenz Tetra vise à remplacer, doit être justifiée. Quels étaient les chiffres de vente de Fluenz en France par saison grippale, depuis le début de la commercialisation ? Quels étaient les prix d'achat moyen et catalogue de Fluenz ?
 - 7) L'absence d'évaluation de l'efficience de Fluenz Tetra par rapport à Fluarix Tetra (autre vaccin quadrivalent), pourtant recommandé en France à partir de 3 ans, doit être justifiée (avis du HCSP du 23 mai 2014).

Modélisation

▶ Structure du modèle.

- 8) Concernant le modèle démographique, il est précisé que le modèle divise la population selon 101 groupes d'âge d'un an chacun. Or les catégories présentées (de 0 à 1 ans jusqu'à la dernière classe d'âge des 95 ans et plus) conduisent à 96 groupes. Une clarification est attendue.
- 9) Les probabilités de transmission sont calculées à partir de la matrice de contact POLYMOD belge en l'absence de données françaises disponibles. Ces données sont-elles cohérentes avec les probabilités de contact issues de l'étude française prospective de Carrat et coll. Arch interne med/vol 162 2002 ?
- 10) Concernant le module économique, quelle est la structure adoptée ? S'agit-il d'un arbre de décision comme mentionné dans la publication de Damm *et al* 2014 ? Une précision est attendue sur la combinaison du module épidémiologique et économique notamment concernant les groupes d'âge et de facteurs de risque (de 101 groupes à 7 catégories) ? De plus, comment sont distingués les enfants avec ou sans asthme sévère dans le module économique sachant qu'aucune catégorie ne s'y rapporte ?

▶ Hypothèses du modèle

- 11) **D'un point de vue général, la composition des vaccins grippaux évoluant chaque année en fonction des recommandations de l'OMS, il convient de préciser comment le changement annuel de composition des vaccins est considéré et intégré dans le modèle.**
- 12) **Les circulations des différentes souches de la grippe et notamment de la souche B étant extrêmement variable et aléatoire, comment les fluctuations saisonnières de la distribution des souches A et B ont-elles été prises en compte et quel est leur impact sur les résultats attendus ?**
- 13) **Comment le modèle intègre-t-il la possibilité d'inadéquation entre les souches présentes dans le vaccin et les souches circulantes au cours d'une saison épidémique (i.e. mismatch) ?**
- 14) **L'immunité naturelle conférée suite à une infection est-elle complète pendant toute la durée de protection ou un taux de déclin de l'immunité est-il considéré ? Qu'en est-il de l'immunité conférée par la vaccination ? Le cas échéant, des précisions sur les taux de déclin appliqués sont attendues.**
- 15) Le modèle ne considère pas les effets indésirables de la vaccination (en termes de désutilité et de coûts). Or, compte tenu de la nature différente des vaccins évalués (vivant, inactivé), et du taux d'évènements indésirables plus élevés pour Fluenz dans les essais comparatifs versus le vaccin TIV (congestion nasale, infection respiratoire, fièvre, céphalée, respiration sifflante), ce point nécessite une justification.

▶ Estimation des probabilités

- 16) Les paramètres liés à l'infectiosité du virus (période de latence, durée de contagiosité, durée des symptômes) ne peuvent être retrouvés dans les publications de Carrat. Une référence bibliographique précise et une justification de la valeur de ces paramètres sont attendues.
- 17) Concernant les données sur l'efficacité vaccinale :
- a. Les données d'efficacité du vaccin chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à facteurs de risque sont les mêmes que chez les enfants sains. Il existe des essais sur des populations spécifiques (enfants asthmatiques, avec antécédents d'infections respiratoires récidivantes) ? Pourquoi ces données d'efficacité n'ont-elles pas été appliquées chez les enfants à risque de complications graves de la grippe ?
 - b. Des précisions sur la méthodologie de recherche documentaire et la sélection des études ou méta-analyses relatives aux données d'efficacité vaccinale sont attendues. En particulier, la non prise en compte des mises à jour des méta-analyses Cochrane (Jefferson 2012 chez l'enfant, Jefferson 2014 chez l'adulte sans facteur de risque) nécessite une justification.
 - c. **Les données d'efficacité retenues considèrent-elles l'efficacité vis-à-vis des souches antigénétiquement apparentées aux souches vaccinales ou quelle que soit les souches virales ?**
 - d. **Les données d'efficacité ont-elles été distinguées vis-à-vis de la souche A et B ?**
 - e. **Le modèle ne comporte que des données d'efficacité et ne tient pas compte des données d'effectiveness, pourtant disponibles (résultats de l'étude I-Move selon Kissling et coll 2014, méta-analyse de Osterholm 2012). A minima, une discussion est attendue sur ce point.**
 - f. Un individu vacciné peut-il être infecté ?
- 18) **Concernant la durée d'immunité suite à la vaccination : quelle est la justification d'une perte d'immunité totale à un an après une vaccination par un vaccin inactivé trivalent ? quelle est la justification d'une perte d'efficacité de 30% à un an pour le vaccin vivant atténué intranasal, sachant qu'il s'agit d'une hypothèse très favorable au produit évalué ?**
- 19) **Quelle a été l'évolution du taux de couverture vaccinal contre la grippe saisonnière chez les enfants avant et après l'introduction de Fluenz en 2003 aux USA ou lors de la saison grippale 2013/2014 dans les pays européens ? y a-t-il des données sur la meilleure acceptabilité en vie réelle dans des conditions de vaccination similaires à la France qui permettraient de justifier l'atteinte d'un taux de couverture de 50% à 3 ans (hors programme de vaccination en milieu scolaire par exemple) ?**
- 20) Une probabilité d'hospitalisation a été considérée uniquement pour les pneumonies aiguës communautaires et non pour les otites moyennes aiguës. Une justification est attendue.
- 21) **Compte tenu des données disponibles françaises (données INVS, réseau oscour), pourquoi ne pas avoir pris en compte les passages aux urgences donnant suite ou non à une hospitalisation (en termes de désutilité et de coûts) ?**
- 22) Le modèle ne permet pas de prendre en compte les données d'efficacité vaccinales vis-à-vis des complications. Dans les essais chez les enfants avec antécédents respiratoires, il n'a pas

été constaté de différence en termes de réduction des hospitalisations par rapport au vaccin inactivé. Or, le modèle, par sa construction, conduit à réduire le nombre d'hospitalisations dès lors que le nombre de cas de grippe symptomatique diminue. Ce point nécessite une discussion.

Mesure et valorisation des états de santé et des coûts

► Résultats de santé

- 23) **Les scores de préférences sont issus de deux publications (Mauskopf et Talbird) utilisés dans le modèle initial allemand. Il est attendu que le choix des données d'utilité repose sur une revue exhaustive de la littérature et sur une discussion du caractère transposable ou non de données étrangères dans le contexte français.**
- 24) **Aucune information n'est disponible dans le rapport technique et dans les articles d'origine, pour juger de la qualité des données d'utilité choisies. Quelle est la méthode de description des états de santé et de valorisation des scores de préférence et sur quel échantillon ? Comment sont calculées les pertes d'utilité par épisode dans l'article de Talbird (annexe non disponible) ?**
- 25) Les données d'utilité de départ, par groupe d'âge, ne sont pas retrouvées dans les articles d'origine. Leur source doit être précisée et une discussion sur leur transposition dans le contexte français est attendue.
- 26) **Les désutilités liées à l'hospitalisation ne sont pas prises en compte, sauf sous forme d'allongement de la durée de l'épisode pour les pneumonies mais sans décrétement journalier supplémentaire du fait de l'hospitalisation. La prise en compte d'une désutilité liée à une hospitalisation en cas de grippe symptomatique ou de complications est attendue ; dans le cas contraire, une justification est nécessaire.**
- 27) **La façon dont les décès sont intégrés dans la mesure du QALY doit être précisée.**

► Coûts

- 28) Une modification des prix des vaccins TIV et des médicaments associés aux traitements de la grippe ou de ses complications a eu lieu au 1er janvier 2015 (date d'inscription au JO : 02/12/2014) ; le prix des vaccins TIV passant notamment de 6,14€ PPTTC par dose à 5,36€ PPTTC par dose. **Une actualisation des résultats avec les prix actuels, a minima celui des vaccins TIV, est attendue.**
- 29) **Les taux de recours à un médecin en cas de grippe symptomatique ne sont pas retrouvés dans l'article de Carrat et al (2002), notamment les taux de recours en fonction du profil du patient (adulte / enfant, à risque ou non).** Par ailleurs, les auteurs indiquent prendre un taux recours à un médecin de 70% pour les enfants sans facteurs de risque, alors que des taux de 52,5% et 35% sont appliqués dans le tableau 21 du rapport technique ainsi que dans le modèle Java. Une clarification et une justification de ces taux sont attendues.
- 30) Les taux de recours aux antiviraux pris en compte par les auteurs semblent élevés. En effet, ils mentionnent des taux de 5% pour les individus sans facteurs de risque et 45% pour les individus à risque. Le bilan réalisé par grippenet pour la saison 2013-2014 indiquait un taux de 1%. Ce point n'est pas discuté par les auteurs.

31) Les tarifs conventionnels utilisés pour valoriser les consultations pour des enfants de moins de 16 ans sont erronés et sont supérieurs à ceux mentionnés par les auteurs. Une actualisation des résultats avec les coûts corrects est attendue. Par ailleurs, l'hypothèse selon laquelle tous les enfants de plus de deux ans sont pris en charge par un médecin généraliste, pouvant être considérée comme une hypothèse forte notamment pour les enfants à risque, nécessite d'être justifiée.

32) Des erreurs et des manques de précision sont à noter dans la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers, dont la prise en compte est attendue :

- a. Les auteurs ont procédé à une analyse du PMSI pour sélectionner les GHM les plus représentatifs : **quelle est l'année de la base analysée ? d'où proviennent les volumes de séjours dans le tableau 24** (une analyse sur la base agrégée du PMSI 2013 fait apparaître des volumes plus importants et des proportions différentes) ? d'où proviennent les durées moyennes de séjour dans le tableau 24 ?
- b. Les auteurs indiquent utiliser l'ENCC de 2011 pour valoriser les coûts hospitaliers par les coûts de production ; cependant les coûts présentés ne correspondent pas à ceux retrouvés dans l'ENCC de 2011. Par ailleurs, une source plus récente de 2012 est disponible et pourrait être utilisée.
- c. Concernant les coûts d'une prise en charge en unité de soins intensifs :
 - En perspective collective, les coûts de production de l'ENCC intègrent les coûts associés à une prise en charge en soins intensifs, ils ne devraient donc pas être rajoutés.
 - En perspective « assurance maladie », le tarif identifié par les auteurs est erroné. En 2012, ce tarif est de 404,79€ contrairement aux 808,61€ mentionné par les auteurs.

33) Concernant les coûts indirects :

- a. Certaines hypothèses sans justification méritent d'être étayées : nombre de jours d'arrêt de travail supplémentaire pour les deux complications de la grippe, nombre de jours de travail perdu en cas de décès suite à une pneumonie, absence de visite chez le médecin en raison d'un enfant malade pour les employés de 15-24 et 50-64 ans.
- b. Le calcul des coûts indirects associés aux complications et au décès suite à une pneumonie n'est pas présenté (calcul tableau 26).
- c. La présentation des coûts indirects moyens pour un cas de grippe symptomatique, en fonction des classes d'âge, est attendue.

Résultats

NB : En l'absence d'un seuil d'acceptabilité de coût par unité de résultat établi en France, la vraisemblance (et la pertinence) du seuil retenu pour l'utilisation de la frontière d'efficience relève de la décision publique. L'analyse de seuil fournie ne peut donc être considérée.

34) Les résultats actualisés, sous forme d'un ratio coût-résultat, dans la perspective sociétale ne sont pas présentés. Ces résultats sont attendus.

- 35) Afin d'être en mesure d'estimer l'effet direct de la vaccination chez les enfants de 2 à moins de 18 ans à risque, quels sont les résultats d'une analyse en sous-groupe dans cette population ?
- 36) Afin d'être en mesure d'estimer l'effet de la protection indirecte chez les enfants sans facteurs de risque, quels sont les résultats d'une analyse en sous-groupe dans la population des enfants de moins de 18 ans sans facteurs de risque ?
- 37) Afin d'être en mesure d'estimer l'effet de la protection indirecte chez les adultes, quels sont les résultats d'une analyse en sous-groupe dans la population des plus de 18 ans ?
- 38) Les résultats en sous-groupe ne sont pas actualisés. L'actualisation des résultats est attendue pour permettre une exploitation et interprétation de ces analyses.
- 39) Quel est l'impact de la 4ème valence de Fluenz Tetra sur la réduction du nombre de cas de grippe symptomatique (Cf. 6.2.2.1) ?
- 40) Comment sont calculés les taux d'incidence d'infection grippale dans la population ? plus précisément, d'où provient le nombre d'infections à virus grippal (A+B) ?
- ▶ Analyses de sensibilité
- 41) Des scénarios sont réalisés sur différentes hypothèses de prix. Les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes sont attendues sur ces scénarios.
- 42) Les bornes retenues pour les analyses de sensibilité concernant les variables générant le plus d'incertitude doivent être justifiées (R0, durée immunité de A, de B, HT, efficacité vaccinale du tétravalent, durée d'immunité du tétravalent) ?
- 43) Compte tenu des incertitudes relatives à l'estimation des taux de décès associé à la grippe et des taux d'hospitalisations, des analyses de sensibilité déterministe et probabiliste rendant compte de ces incertitudes sont attendues.
- 44) La courbe d'acceptabilité réalisée dans le cadre de l'analyse de référence (Figure 18) pose des problèmes de cohérence, notamment au vu du RDCR obtenu dans l'analyse de référence (813€ par année de vie supplémentaire) et du graphique coût-efficacité (Figure 17) qui montrent que 12% des simulations aboutissent à une situation de dominance en faveur de Fluenz Tetra. Une nouvelle courbe d'acceptabilité, en cohérence avec les résultats obtenus, est attendue.
- 45) Concernant l'analyse de sensibilité déterministe,
- Une analyse testant une perte totale d'immunité de Fluenz Tetra après la première année est attendue sachant que l'hypothèse d'un maintien de l'efficacité de 70% à 2 ans est une hypothèse très favorable au produit évalué.
 - Une analyse sur la durée de l'immunité conférée par le TIV est également attendue.
 - Une analyse sur un horizon temporel à 1 an est attendue (à l'issue d'une saison grippale), dans la mesure où l'impact d'une stratégie vaccinale est principalement limité à la saison en cours et que les données d'efficacité vaccinale sont évaluées dans la majorité des cas à l'issue d'une saison épidémique.

- d. **Comment justifier que les résultats de l'analyse de sensibilité sur le R0 dans la population totale ne comportent pas le nombre d'évènements évités obtenus dans l'analyse de référence (Figure 15 p.87) ?**
 - e. Une analyse de sensibilité sur les coûts indirects est attendue, avec des hypothèses plus basses (coût d'une journée de travail perdue, durée d'arrêt, proportion de personnes employées ayant un arrêt).
- 46) Les résultats de l'analyse faisant varier le taux de couverture chez les enfants à risque doivent être présentés sous forme d'un ratio coût-résultat et non uniquement sur le nombre de cas de grippe symptomatique évité ?

► Validation

- 47) Concernant la calibration du modèle et la validité externe :
- a. La calibration du modèle tient-elle compte des données épidémiologiques les plus récentes disponibles en France (réseau sentinelles, données du Centre National de référence ou études ad-hoc) relatives à l'incidence de la grippe et de ses complications, aux variations épidémiques saisonnières constatées ? Des précisions sur la méthodologie de recherche documentaire sont attendues.
 - b. **La validité externe du modèle est présentée par rapport aux projections de la population de l'INSEE 2007-2060 selon un scénario central. Une comparaison graphique des données simulées par le modèle et de ces données à un horizon 2023 est attendue.**
 - c. **La validité externe du modèle est présentée par rapport aux données d'hospitalisations publiées sur le PSMI (Bonmarin et coll.2009), qui montrent un nombre d'hospitalisations pour grippe 10 fois inférieur à celui simulé par le modèle. Par ailleurs, les publications de la surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France publiées dans le BEH (Belchior 2013 2014) indiquent un nombre d'hospitalisation pour grippe compris entre 1200 et 1800 (proche du nombre indiqué dans Bonmarin et coll. 2009). Une discussion sur cette différence et sur la possibilité d'une surestimation par le modèle des hospitalisations dues à la grippe est attendue.**
 - d. Les auteurs indiquent dans la conclusion du rapport avoir comparé les coûts du module économique avec le coût moyen par épisode de syndrome grippal issue des données publiées par le réseau GROG. Cette comparaison n'apparaît pas dans le rapport.
 - e. **Une discussion par rapport aux résultats des autres modèles publiés est attendue.**

A la suite du projet d'avis adopté le 26 mai 2015 par la CEESP, l'industriel a fourni ses observations qui ont été examinées en commission le 9 juin 2015. L'avis définitif tient compte de ces observations.

Bibliographie

- E. Belchior. Surveillance épidémiologique, clinique et virologique de la grippe en France métropolitaine : saison 2013-2014. Bull Epidemiol Hebd 2014;28:460-5.
- Blanchon T, Réseau Sentinelles, INSERM UPMC- UMR S 707. Prescriptions et délivrance des antiviraux en médecine de ville dans le traitement de la grippe pandémique et saisonnière : Rétro-Dina, un travail en commun avec le réseau Sentinelles. XVIIème Journée Nationale du Réseau des GROG. Jeudi 3 octobre 2013.
- Bonmarin I, Lévy-Bruhl D. Analyse des données d'hospitalisation en France à partir du PMSI pendant la période pandémique 2009/2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2012. 12 p.
- Bracco Neto H, Farhat CK, Tregnaghi MW, Madhi SA, Razmpour A, Palladino G, et al. Efficacy and safety of one and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. Pediatr Infect Dis J. 2009;28(5):365-71.
- Carrat F, Sahler C, Rogez S, Leruez-Ville M, Freymuth F, Le Gales C, Bungener M, Housset B, Nicolas M, Rouzioux C. Influenza burden of illness: estimates from a national prospective survey of household contacts in France. Arch Intern Med. 2002 Sep 9;162(16):1842-8.
- Carrat F, Vergu E, Ferguson NM, Lemaitre M, Cauchemez S, Leach S, et al. Time lines of infection and disease in human influenza: a review of volunteer challenge studies. Am J Epidemiol 2008;167(April (7)):775–85.
- Damm O, Eichner M, Rose MA, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, Krüger H, Greiner W. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. Eur J Health Econ. 2014 May 25.
- European Public Assessment report. Fluenz Tetra. Décembre 2013. Disponible sur http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002617/WC500158415.pdf
- Ferdinands JM1, Olsho LE2, Agan AA3, Bhat N4, Sullivan RM3, Hall M5, Mourani PM6, Thompson M7, Randolph AG3; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Effectiveness of influenza vaccine against life-threatening RT-PCR-confirmed influenza illness in US children, 2010-2012. J Infect Dis. 2014 Sep 1; 210(5):674-83.
- Grippenet. Bilan de la saison 2013 – 2014 du 13/11/2013 au 13/04/2014. Disponible sur <http://www.grippenet.fr/media/uploads/grippenet-newsletter-2014-novembre.pdf>
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Place du vaccin vivant atténué Fluenz® dans la stratégie vaccinale contre la grippe saisonnière. Rapport du groupe de travail, Octobre 2011.
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Avis relatif à l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FluenzTetra® du 10 juillet 2014.
- Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Avis relatif à l'utilisation du vaccin contre la grippe saisonnière FluarixTetra® du 23 mai 2014.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- Haute Autorité de Santé (HAS), Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique. Avis : Fluenz, vaccin grippal (vivant atténué, nasal), 18 juillet 2012.
- Heikkinen T, Silvennoinen H, Peltola V, Ziegler T, Vainionpaa R, Vuorinen T, Kainulainen L, Puhakka T, Jartti T, Toikka P, Lehtinen P, Routi T, Juven T. Burden of influenza in children in the community. J Infect Dis. 2004 Oct 15;190(8):1369-73.
- Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V: Vaccines for preventing influenza in healthy children. Cochrane Database Syst Rev 2008, 2008(2):CD004879.

- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE: Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010a 2010(2):CD004876.
- Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;8:CD004879.
- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Mar 13;3:CD001269.
- Johnson PR, Feldman S, Thompson JM, Mahoney JD, Wright PF. Immunity to influenza A virus infection in young children: a comparison of natural infection, live cold-adapted vaccine, and inactivated vaccine. *J Infect Dis*. 1986 Jul;154(1):121-7.
- KCE report 204 (2013). Seasonal influenza vaccination: Prioritizing children or others target groups? PART II: Cost-effectiveness analysis. Disponible sur : http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_204_Seasonal_influenza_vaccination_partII.pdf
- Kissling E1, Valenciano M, Buchholz U, Larrauri A, Cohen JM, Nunes B, Rogalska J, Pitigoi D, Paradowska-Stankiewicz I, Reuss A, Jiménez-Jorge S, Daviaud I, Guiomar R, O'Donnell J, Necula G, Głuchowska M, Moren A. Influenza vaccine effectiveness estimates in Europe in a season with three influenza type/subtypes circulating: the I-MOVE multicentre case-control study, influenza season 2012/13. *Euro Surveill*. 2014 Feb 13;19(6).
- Lerman SJ, Wright PF, Patil KD. Antibody decline in children following A/New Jersey/76 influenza virus immunization. *J Pediatr*. 1980 Feb;96(2):271-4.
- Mauskopf JA, Cates SC, Griffin AD, Neighbors D, Lamb SC, Rutherford C. Cost effectiveness of zanamivir for the treatment of influenza in a high risk population in Australia. *Pharmacoeconomics* 2000;17:611–20.
- Meier CR, Napalkov PN, Wegmüller Y, Jefferson T, Jick H. Population-based study on incidence, risk factors, clinical complications and drug utilisation associated with influenza in the United Kingdom. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:834-42.
- Monto AS, Koopman JS, Longini Jr IM. Tecumseh study of illness. XIII. Influenza infection and disease, 1976–1981. *Am J Epidemiol* 1985;121(6):811–22.
- Monto AS, Ohmit SE, Petrie JG, Johnson E, Truscon R, Teich E, et al. Comparative efficacy of inactivated and live attenuated influenza vaccines. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1260-7.
- Mosnier A, Cohen JM, Daviaud I. Groupes Régionaux d'Observation de la Grippe (GROG). Estimation GROG du coût direct de l'épidémie de grippe 2005/2006. *JNI* 2007. Poster C02.
- Mossong J, Hens N, Jit M, Beutels P, Auranen K, Mikolajczyk R, Massari M, Salmaso S, Tomba GS, Wallinga J, Heijne J, Sadkowska-Todys M, Rosinska M, Edmunds WJ. Social contacts and mixing patterns relevant to the spread of infectious diseases. *PLoS Med*. 2008 Mar 25;5(3):e74.
- O'Brien BJ1, Goeree R, Blackhouse G, Smieja M, Loeb M. Oseltamivir for treatment of influenza in healthy adults: pooled trial evidence and cost-effectiveness model for Canada. *Value Health*. 2003 Mar-Apr;6(2):116-25.
- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Jan;12(1):36-44. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2012 Sep;12(9):655.
- Pebody RG, Green HK, Andrews N, Zhao H, Boddington N, Bawa Z, Durnall H, Singh N, Sunderland A, Letley L, Ellis J, Elliot AJ, Donati M, Smith GE, de Lusignan S, Zambon M. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*. 2014;19(22):pii=20823.
- Rhorer J, Ambrose CS, Dickinson S, Hamilton H, Oleka NA, Malinoski FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine* 2009;27(February (7)):1101–10.
- Rose MA, Damm O, Greiner W, Knuf M, Wutzler P, Liese JG, Krüger H, Wahn U, Schaberg T, Schwehm M, Kochmann TF, Eichner M1. The epidemiological impact of childhood influenza vaccination using live-

attenuated influenza vaccine (LAIV) in Germany: predictions of a simulation study *BMC Infect Dis.* 2014 Jan 22;14:40.

Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) : Prise en charge de la grippe en dehors d'une situation de pandémie en 2005 – Texte Long - *Médecine et maladies infectieuses* 35 (2005) S245–S273.

Talbird SE, Brogan AJ, Winiarski AP. Oseltamivir for influenza postexposure prophylaxis: economic evaluation for children aged 1-12 years in the U.S. *Am J Prev Med.* 2009 Nov;37(5):381-8. doi: 10.1016/j.amepre.2009.08.012.

Tam JS, Capeding MR, Lum LC, Chotpitayasunondh T, Jiang Z, Huang LM, et al. Efficacy and safety of a live attenuated, cold-adapted influenza vaccine, trivalent against culture-confirmed influenza in young children in Asia. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(7 (July)):619–28.

Tricco AC1, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, Tashkandi M, Bauch CT, Loeb M. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013 Jun 25;11:153.

Tuppin P, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [Influenza vaccination coverage in France in 2007-2008: contribution of vaccination refund data from the general health insurance scheme]. *Med Mal Infect.* 2009 Oct;39(10):780-8.

Tuppin P, Choukroun S, Samson S, Weill A, Ricordeau P, Allemand H. [Vaccination against seasonal influenza in France in 2010 and 2011: decrease of coverage rates and associated factors]. *Presse Med.* 2012 Nov;41(11):e568-76.

Vesikari T, Knuf M, Wutzler P, Karvonen A, Kieninger-Baum D, Schmitt HJ, Baehner F, Borkowski A, Tsai TF, Clemens R: Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children. *N Engl J Med* 2011, 365:1406–1416.

Vynnycky E, Pitman R, Siddiqui R, Gay N, Edmunds WJ. Estimating the impact of childhood influenza vaccination programmes in England and Wales. *Vaccine* 2008;26(September (41)):5321–30.

Weil-Olivier C, Lina B. Vaccination coverage with seasonal and pandemic influenza vaccines in children in France, 2009-2010 season. *Vaccine* 2011;29:7075-7079.

Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):127–33.

Wilson KM, Pier JC, Wesgate SC, Cohen JM, Blumkin AK. Secondhand tobacco smoke exposure and severity of influenza in hospitalized children. *J Pediatr.* 2013 Jan;162(1):16-21.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr