



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

EFLUELDA (vaccin grippal inactivé trivalent haute dose)

Immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour lesquelles la vaccination contre la grippe est recommandée

Validé par la CEESP le 15 avril 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.1.4. Conclusion de la commission	9
1.1.5. Données complémentaires	10
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
2. Complément A. Contexte de la demande	13
3. Complément B. Tableaux de synthèse	15
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	15
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	32
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	38
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	44
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	48
4.1. Présentation des données cliniques	48
4.1.1. Etude FIM 12	48
4.1.2. Méta-analyse actualisée de Lee et al. 2023 (11)	50
4.2. Présentation de la méthodologie	51
4.2.1. Choix structurants	51
4.2.2. Modélisation	52
4.2.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	58
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	60
4.3.1. Mesure et valorisation des coûts	61
4.3.2. Validation	62
4.4. Analyse de l'incertitude	65
4.4.1. Analyse de sensibilité en scénario	65
4.4.2. Analyse de sensibilité déterministe (ASD)	68
4.4.3. Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)	69
4.5. Présentation des résultats	71
4.5.1. Résultats désagrégés (analyse de référence)	71
4.5.2. Résultats de l'analyse coût-résultat	72
4.6. Exploration de l'incertitude	74
4.6.1. Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	74
4.6.2. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle	82

5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	85
5.1. Les choix méthodologiques	85
5.1.1. Les populations et leur estimation	85
5.1.2. Scénarios de traitement à comparer	86
5.2. Structure du modèle	88
5.3. Choix des données épidémiologiques et cliniques	88
5.3.1. Estimation des probabilités des événements	89
5.4. Les coûts	89
5.5. Les analyses de sensibilité	91
5.5.1. Analyse de sensibilité en scénario	91
5.6. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB	94
5.7. Présentation des résultats	95
5.7.1. Présentation des populations	95
5.7.2. Les événements	95
5.7.3. Les coûts et l'impact budgétaire	96
5.8. Analyses de sensibilité	97
5.8.1. Analyses de sensibilité déterministes	97
5.8.2. Analyses de sensibilité en scénario	97
Table des annexes	119
Table des illustrations et des tableaux	127
Références bibliographiques	133
Abréviations et acronymes	135

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70

00 © Haute Autorité de santé – avril 2025 – ISBN : 978-2-11-179557-0

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

Le vaccin grippal hautement dosé (HD) a d'abord obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour sa formulation trivalente (TIV HD) aux Etats-Unis et au Canada en 2010, puis en Australie, au Brésil et au Royaume-Uni. Suite aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2013 d'inclure une deuxième souche B, son développement a été poursuivi par celui de la formulation quadrivalente (QIV HD). Il a alors obtenu des AMM en Europe, dont la France en 2020. La forme QIV HD a déjà fait l'objet d'une recommandation vaccinale par la Haute Autorité de Santé (HAS) en mai 2020, et a été recommandée en France au même titre que les vaccins inactivés à dose standard (DS). Un dossier médico-économique a été soumis et évalué par la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) en 2020.

En février 2024, l'OMS a recommandé un passage aux vaccins grippaux trivalents pour la saison 2024-2025 dans l'hémisphère nord (1). Cette recommandation a été entérinée en mars 2024 par l'Agence Européenne du Médicament (*European Medicines Agency* - EMA), avec un passage aux vaccins trivalents souhaité en Europe pour la saison 2025/2026 (2). Les laboratoires fabriquant des vaccins antigrippaux jusqu'ici quadrivalents ont ainsi déposé des demandes d'AMM pour les versions trivalentes de leurs vaccins. Les AMM ont été délivrées par l'EMA durant le second semestre 2024.

La HAS s'est ensuite prononcée en faveur de l'intégration des vaccins trivalents à la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière, pour remplacer leurs homologues quadrivalents jusqu'ici recommandés¹²³⁴⁵.

Sanofi Winthrop Industrie a obtenu le 25/10/2024 une AMM décentralisée pour la spécialité EFLUELDA sous sa forme TIV HD. En parallèle, Sanofi Winthrop Industrie sollicite auprès de la HAS la révision de la stratégie de prévention de la grippe saisonnière afin que EFLUELDA TIV HD puisse être recommandé en première intention par rapport aux vaccins à DS pour la population générale à partir de 65 ans et chez les personnes âgées de 60 à 64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée.

Dans l'attente de la recommandation de la Commission technique des vaccinations (CTV), Sanofi Winthrop Industrie soutient une demande d'inscription de EFLUELDA sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics, dans l'immunisation active des individus âgés de 65 ans et plus, et des individus de 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée en prévention de la grippe. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue en 2024.

L'industriel estime la population cible à environ 14,5 millions de personnes chaque année.

¹ [Vaccin antigrippal EFLUELDA](#)

² [Vaccin antigrippal VAXIGRIP](#)

³ [Vaccin antigrippal FLUAD](#)

⁴ [Vaccin antigrippal INFLUVAC](#)

⁵ [Vaccin antigrippal FLUCELVAX](#)

Sanofi a arrêté la commercialisation de EFLUELDA QIV HD en France pour la saison 2024-2025.

Avant sa radiation, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente de EFLUELDA QIV HD était de 26,00 € PFHT, soit 30,90 € PPTTC (J.O. du 01/04/2022).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service rendu modérée (ASMR III) ;
- un RDCR de 17 880 €/QALY versus un vaccin TIV DS au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de 241 millions d'€ sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de EFLUELDA (vaccin grippal inactivé trivalent haute dose) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins du fait des hospitalisations et décès évitées et de la réduction du recours aux soins (urgences et consultations médicales) en période hivernale.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

Aucune autre indication et extension à venir n'est prévue.

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

Une contribution de l'association Renaloo a été transmise dans ce dossier, soulignant le fardeau important de la grippe pour les patients âgés et/ou immunodéprimés, notamment les greffés et dialysés. L'association a plaidé pour la disponibilité d'un vaccin HD, estimant qu'il permettrait d'offrir une protection suffisante à cette population. Elle a également évoqué le coût élevé de ce vaccin et a insisté sur le fait que toutes les parties prenantes devraient garantir la mise à disposition des vaccins les mieux adaptés en France.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif reformulé par la HAS est d'évaluer l'efficience d'une campagne de vaccination contre la grippe par le vaccin EFLUELDA, en comparaison à un vaccin TIV DS, au sein de la population française âgée de 65 ans et plus au cours d'une saison grippale « moyenne », ainsi que d'estimer l'impact de EFLUELDA en termes de nombre évités de grippe, d'hospitalisations liées à la grippe et de décès liés à la grippe.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes et 8 mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- l'exclusion de FLUAD qui est insuffisamment justifiée et l'analyse complémentaire fournie pour tester l'impact de son inclusion est inexploitable, notamment en raison de l'hypothèse d'une efficacité inférieure de FLUAD par rapport à EFLUELDA non corroborée par les données existantes. Ce comparateur pourrait être situé sur la frontière d'efficience ;
- l'absence d'une revue systématique de la littérature visant à documenter les données épidémiologiques, cliniques et les ressources consommées ;
- la description incomplète de la méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe, et reposant sur une approche différente de celle retenue pour les autres événements sans que ce choix ne soit justifié ;
- l'absence de prise en compte de nombreux postes de coûts identifiés, sans justification, et pouvant avoir un impact important sur le RDCR ;
- l'exercice de validation externe incomplet : aucune validation des cas de grippe et discussion insuffisante sur les écarts entre le nombre d'hospitalisations et de décès simulés et ceux observés.

Ces réserves méthodologiques amplifient l'incertitude sur les résultats du modèle.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix méthodologiques retenus par l'industriel, le RDCR de EFLUELDA est estimé par l'industriel à 17 880 €/QALY versus un vaccin TIV DS dans la population des individus âgés de 65 ans et plus, au prix retenu dans la modélisation de ████████ € TTC⁶.

Sur un horizon temporel vie entière au cours duquel la circulation du virus est limitée à 6 mois, le différentiel d'années de vie ajustées sur la qualité de vie en faveur de EFLUELDA est de 7 868 QALY dans la population totale, équivalent à un gain très faible de 0,0005 QALY par individu. Ce résultat pourrait être expliqué, en partie, par la taille importante de la population cible (14 725 470 individus) comparativement au différentiel du nombre de décès (951 décès évités, -9 %) et de cas de grippe (69 276 cas de grippe évités, -9 %) entre les deux bras.

Pour obtenir ces résultats de santé, le surcoût total, à l'échelle populationnelle, s'élève à 140 676 411 €, s'expliquant principalement par une augmentation des coûts liés à l'acquisition des vaccins HD (+ ████████ €), non compensée par les économies attendues en raison d'une réduction du nombre d'hospitalisations (- 7 118 378 €) ou des consultations médicales (- 584 926 €)⁷. Ces économies ont un impact sur les coûts totaux assez limité du fait de la faible proportion de patients infectés par la grippe qui sont finalement hospitalisés (3 % : - 23 868 dans le bras TIV DS et 21 732 dans le bras EFLUELDA, amenant à un différentiel de 2 136 hospitalisations évitées).

⁶ Hypothèses principales : taux de couverture vaccinale de la population modélisée : 54 %, taux d'attaque de la grippe parmi la population âgée de 65 ans et plus : 7,2 %, efficacité vaccinale relative de EFLUELDA vs. TIV DS sur le cas de grippe (biologiquement confirmé) : 24,2 %. Les probabilités de consultation, d'hospitalisation pour causes respiratoires et de décès, conditionnées à un cas de grippe, sont estimées à partir des données épidémiologiques sur cinq saisons et appliquées au nombre de cas de grippe simulés dans le modèle. Le détail est décrit dans le tableau de synthèse de l'analyse critique de l'efficience.

⁷ Au niveau individuel, il faut consentir à un surcoût moyen par personne de +9,55 € (+42 %), porté exclusivement par le coût moyen d'acquisition du vaccin EFLUELDA (+ ████████ €). Ce surcoût n'est pas compensé par les économies attendues en raison d'une réduction des hospitalisations (-0,52 €) ou des consultations (-0,04 €).

Les résultats sont davantage en faveur de EFLUELDA dans la sous-population âgée de 75 ans et plus du fait d'une probabilité plus importante d'être hospitalisée pour la grippe ou ses complications et, par conséquent d'un gain d'efficacité plus élevé : le RDCR est estimé à 11 317 €/QALY.

Le bénéfice économique est moins favorable dans la sous-population de 65-74 ans, avec un RDCR estimé à 36 630 €/QALY.

Le paramètre ayant le plus d'impact sur le RDCR est l'efficacité vaccinale relative (EVr) de EFLUELDA par rapport au vaccin TIV DS pour les cas de grippe confirmés biologiquement. L'analyse principale repose sur une EVr de 24,2 %. Lorsque la borne inférieure de l'intervalle de confiance de l'EVr issue de l'étude FIM 12 est appliquée (9,7 %), le RDCR augmente de 158 %. Lorsque la borne supérieure de l'intervalle de confiance est appliquée (36,5 %), le RDCR diminue de 36 %.

Par ailleurs, le prix du vaccin EFLUELDA est un paramètre déterminant de l'évaluation, sachant que le prix revendiqué est [REDACTED] plus élevé que le prix du vaccin TIV DS modélisé (11,75 € versus [REDACTED] € PPTC). Une réduction du prix de EFLUELDA de 50 % ([REDACTED] € PPTC) diminue le RDCR de -86 % (2 514 €/QALY). EFLUELDA devient dominant si son prix diminue de 59 %.

De plus, les analyses de sensibilité en scénario tenant compte de l'effet de la vaccination sur les hospitalisations potentiellement liées à la grippe conduisent à des résultats plus favorables ou comparables. Selon la définition de l'hospitalisation retenue⁸, le RDCR varie de +4 à -38 % par rapport à l'analyse principale et à une situation de dominance lorsque les hospitalisations « toutes causes » sont considérées. Ces résultats s'expliquent par l'utilisation de paramètres d'efficacité et de probabilités d'hospitalisation ne portant pas exclusivement sur des cas de grippe confirmés, entraînant un risque de comptabiliser des hospitalisations non imputables à la grippe et un effet non directement lié au vaccin.

Enfin, dans l'analyse de sensibilité probabiliste, la probabilité de 80 % pour EFLUELDA d'être efficient est atteinte pour une disposition à payer de 25 000 €/QALY, en comparaison à une stratégie vaccinale avec TIV DS.

La CEESP souligne l'importance d'interpréter les résultats en considérant les limites suivantes :

- la vaccination des individus âgés de 60 à 64 ans à risque de forme sévère ou compliquée n'a pas été prise en compte dans la modélisation. Ils représenteraient au maximum 8 % des patients couverts par le champ de l'AMM de EFLUELDA ;
- l'évaluation économique ne couvre pas l'ensemble des vaccins recommandés dans la stratégie vaccinale contre la grippe, en n'intégrant pas FLUAD. Les données observationnelles comparant EFLUELDA et FLUAD ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les deux vaccins. FLUAD pourrait être situé sur la frontière d'efficience. Sous l'hypothèse d'une efficacité équivalente, il serait nécessaire d'aligner le prix de EFLUELDA avec celui de FLUAD pour garantir une efficience comparable entre les deux vaccins ;
- enfin, la modélisation est restreinte à la simulation d'une saison grippale « moyenne », ce qui ne permet pas de prendre en compte la variabilité de l'efficience en fonction des souches circulantes au cours des saisons grippales.

⁸ Cf. Approche 2 testant l'approche et la définition des hospitalisations (grippe excluant les pneumonies ; respiratoire ; cardio-respiratoire, toutes causes). Les détails des résultats de ces analyses sont présentés dans le Complément C (Tableau 48).

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Compte tenu des scénarios comparés en analyse principale, l'objectif de l'industriel a été précisé par la HAS, et vise à renseigner la part attribuable de EFLUELDA dans l'impact budgétaire associé à la mise à disposition concomitante de EFLUELDA et FLUAD, en comparaison à un scénario de campagne vaccinale sans ces deux vaccins, pour la prévention de la grippe des individus âgés de 65 ans et plus.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de EFLUELDA est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes et 7 réserves mineures. Les modèles d'efficience et d'impact budgétaire étant les mêmes, les réserves mentionnées pour l'évaluation de l'efficience s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire.

Deux réserves importantes sont spécifiques à l'AIB et portent sur :

- la modélisation d'une arrivée concomitante du vaccin FLUAD dans le scénario avec EFLUELDA n'est pas cohérente avec les choix fait dans l'analyse d'efficience et se fonde sur des hypothèses dont l'incertitude n'est pas explorée, notamment l'hypothèse d'une efficacité inférieure de FLUAD par rapport à EFLUELDA non corroborée par les données existantes ;
- le rationnel de pénétration sur le marché de EFLUELDA par rapport à ses concurrents n'est pas suffisamment étayé et exploré.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'analyse de référence modélise une arrivée concomitante de EFLUELDA et de FLUAD. Ce choix n'est pas cohérent avec l'approche conduite dans l'analyse d'efficience (n'incluant pas FLUAD) et se fonde sur des hypothèses d'efficacité et de prix dont l'incertitude n'est pas explorée. A ce titre, les résultats de cette analyse doivent être lus avec précaution : au prix revendiqué pour le vaccin EFLUELDA, et sous les hypothèses de parts de marché de l'industriel, l'impact budgétaire associé à l'introduction de EFLUELDA et FLUAD dans la stratégie vaccinale pour la population de 65 ans et plus est estimé à 241,5 millions d'euros (M €) sur 3 ans.

Compte tenu des limites importantes liées à l'inclusion de FLUAD dont le prix revendiqué est inconnu, **la HAS retient les résultats de l'analyse en scénario dans lequel EFLUELDA serait le seul représentant des vaccins « améliorés ».**

Dans cette analyse, l'impact budgétaire associé à l'introduction de EFLUELDA est estimé à 231,8 M € sur 3 ans, soit une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie (AM) de +28 % dans l'indication. Cet impact budgétaire correspond à [REDACTED] personnes vaccinées sur 3 ans par EFLUELDA parmi une population rejointe totale de 24 149 771 personnes vaccinées, les autres personnes étant vaccinées avec un vaccin TIV DS ([REDACTED] personnes).

L'augmentation des dépenses pour l'Assurance Maladie serait moindre dans le cas où EFLUELDA serait introduit dans la stratégie vaccinale uniquement pour les personnes de 75 ans et plus : l'impact budgétaire serait de 108,6 M €, soit une augmentation des dépenses de + 13 % pour l'ensemble de la population cible (et + 23% spécifiquement dans la population 75 ans et plus).

L'introduction de EFLUELDA dans la stratégie vaccinale pour les personnes âgées de 65 ans et plus conduit à une augmentation de +79 % des dépenses consacrées à l'acquisition des vaccins, avec une augmentation nette de [REDACTED] € euros de ce poste de coût.

Cette forte augmentation des coûts d'acquisition s'explique par un prix du vaccin haute dose ■ fois plus élevé que le prix des vaccins dose standard actuellement disponibles. Une réduction de 50 % du prix de EFLUELDA réduit l'impact budgétaire de 86 %, soit un impact budgétaire de 33,0 M € sur les dépenses de l'Assurance Maladie. En tout état de cause, les économies potentiellement réalisées avec l'intégration du vaccin EFLUELDA sur les consultations médicales et les hospitalisations liées à un épisode grippal (502 023 € et 11,7 M €) ne permettent pas de compenser les surcoûts associés à l'acquisition de ces vaccins.

Par ailleurs, au-delà de l'incertitude liée aux parts de marché entre les différents vaccins contre la grippe disponible, le résultat de l'analyse d'impact budgétaire est fortement conditionné par le taux de couverture vaccinale, fixée à 54 % en analyse principale. Une variation du taux de couverture de ± 5 %, fait varier l'impact budgétaire de $-/+9$ % (219,4 M € à 263,5 M €) dans l'analyse avec FLUAD et de $-12,7$ % (210,7 M €) pour la borne basse et $+4,8$ % pour la borne haute (253,0 M €) dans l'analyse sans FLUAD.

1.1.4. Conclusion de la commission

La CEESP regrette que cette seconde évaluation économique de EFLUELDA n'apporte pas d'information complémentaire et ne s'accompagne pas des modifications méthodologiques déjà demandées lors de la première évaluation de EFLUELDA par la CEESP en 2020. Ceci est d'autant plus préjudiciable que cette 2^{de} évaluation s'inscrit dans un contexte évolutif, avec l'arrivée du nouveau concurrent FLUAD qui pourrait être situé sur la frontière d'efficience.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que :

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, EFLUELDA est associé à un RDCR de 17 880 € par QALY gagné par rapport à un vaccin TIV DS dans la population de 65 ans et plus ;
- le prix revendiqué de EFLUELDA est plus élevé que celui des vaccins disponibles en France, une baisse de 50 % de son prix conduit à un RDCR de 2 514 €/QALY (-86 %) par rapport au vaccin TIV DS ;
- l'impact budgétaire associé à l'introduction de EFLUELDA est estimé à environ 231 millions d'€ sur 3 ans, soit une augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie dans l'indication de 28 % pour une population cible annuelle de 14,7 millions de personnes âgées de 65 ans et plus ;
- le coût lié à l'acquisition des vaccins est augmenté de +79 % et n'est que très partiellement compensé par les économies engendrées par les événements évités (hospitalisations et consultations médicales) ;
- dans la population de 75 ans et plus, l'introduction de EFLUELDA entraîne un niveau de RDCR inférieur à celui de l'analyse principale (11 317 €/QALY), et un taux d'augmentation des dépenses de l'Assurance Maladie moins important (+23 %) si EFLUELDA est introduit uniquement dans cette population ;
- l'impact limité sur les résultats de santé et l'organisation du système de soins, estimés à partir des choix méthodologiques et hypothèses de modélisation, remet en question une telle augmentation des coûts d'acquisition du vaccin EFLUELDA ;
- la revendication de ce prix interroge d'autant plus que l'évaluation économique présentée par l'industriel ne permet pas d'apporter davantage d'éclairages au décideur public sur les impacts

organisationnels, notamment à l'hôpital, et sur l'allocation des ressources collectives entre l'ensemble des vaccins antigrippaux disponibles.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle visant notamment à documenter :

- l'efficacité et la tolérance entre les différents vaccins antigrippaux recommandés ;
- les conséquences de la grippe sur la consommation des ressources à l'hôpital et en ville.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
La population annoncée comme analysée, incluant les 60-65 ans à risque, est incohérente à celle effectivement simulée, qui les exclut sans justification suffisante, restreignant ainsi l'analyse par rapport à la demande de recommandation préférentielle.	-		
L'exclusion de FLUAD est insuffisamment justifiée. L'analyse complémentaire fournie pour tester l'impact de son inclusion est inexploitable, l'hypothèse d'efficacité sous-jacente n'étant pas validée par les données existantes. Ce comparateur pourrait être situé sur la frontière d'efficacité.		+	
Modélisation			
Une revue systématique de la littérature visant à documenter les données épidémiologiques, cliniques et l'identification des ressources consommées aurait dû être menée.		+	
La modélisation d'une saison grippale moyenne ne permet pas de prendre en compte l'impact de la prédominance de certaines souches sur les résultats.	-		
La méthode d'estimation du nombre de consultations et de décès conditionnels à un cas de grippe n'est pas suffisamment décrite. L'impact de ce paramètre sur les résultats est attendu faible.	-		
La méthode d'estimation des probabilités d'hospitalisation conditionnelles à un cas de grippe n'est pas suffisamment décrite, et repose sur une approche différente de celle retenue pour les autres événements (correction par l'EV du vaccin DS), sans que ce choix ne soit justifié. L'impact de ce paramètre sur les résultats est attendu important.		+	
Estimation de l'utilité			
L'estimation d'une perte d'utilité associée à un épisode grippal à partir de l'étude de Mao et al. (2022) soulève une incertitude sur la transposabilité à la population cible et sur l'impact des hospitalisations liées à un épisode grippal sur la qualité de vie (aucun patient hospitalisé dans l'étude). L'impact de ce choix sur les résultats de l'efficacité aurait pu être davantage exploré.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des coûts			
L'absence de prise en compte de nombreux postes de coûts identifiés n'est pas justifiée (transport sanitaire, urgence, perte d'autonomie, hospitalisation pour décompensation). L'impact sur les résultats est attendu important.		+	
Le prix PPTTC modélisé pour EFLUELDA est inférieur au dernier prix publié, sans que cela ne soit justifié. L'impact attendu sur le RDCR est faible.	-		
Les informations présentées concernant la méthode d'estimation de la valorisation des séjours hospitaliers ne permettent pas d'aboutir au même coût estimé. L'impact sur les résultats est attendu faible.	-		
Validation			
L'exercice de validation externe n'est pas complet (aucune validation des cas de grippe et discussion insuffisante des écarts observés sur le nombre d'hospitalisations et de décès).		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Erreur dans l'élaboration de l'équation de prix en fonction du RDCR : les baisses de prix ont été appliquées sur le prix PPTTC incluant les honoraires de dispensation alors qu'elles devraient l'être sur le prix PPTTC uniquement.	-		
Aucune analyse de sensibilité probabiliste et déterministe associée aux sous-populations par âge n'a été conduite. Les analyses de sensibilité en scénario menées pour l'analyse principale n'ont pas été reproduites.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Population d'analyse			
L'exclusion des individus âgés de moins de 65 ans de la population simulée est insuffisamment justifiée, et restreint l'analyse par rapport à la demande de recommandation vaccinale préférentielle (<i>cf. analyse de l'efficience</i>).	-		
Population cible			
L'augmentation de la couverture vaccinale entre l'année 1 et 2 comme proxy pour modéliser la croissance de la population cible n'est pas adéquat.	-		
Scénarios comparés			
La modélisation d'une arrivée concomitante du vaccin FLUAD au vaccin EFLUELDA dans le scénario AVEC EFLUELDA n'est pas cohérente avec les choix de l'analyse d'efficience et se fonde sur des hypothèses dont l'incertitude n'est pas explorée, notamment l'hypothèse d'une efficacité inférieure de FLUAD par rapport à EFLUELDA, non corroborée par les données existantes.		+	
Parts de marché et population rejointe			
Le rationnel de pénétration sur le marché de EFLUELDA par rapport à ses concurrents n'est pas suffisamment étayé et exploré.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Données cliniques Une revue systématique de la littérature visant à documenter les données épidémiologiques, cliniques et l'identification des ressources consommées aurait dû être menée (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>). La modélisation d'une saison grippale moyenne ne permet pas de prendre en compte l'impact sur les résultats de la prédominance de certaines souches sur les résultats (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>). La méthode d'estimation du nombre de consultations et de décès conditionnels à un cas de grippe n'est pas suffisamment décrite. L'impact de ce paramètre sur les résultats est attendu faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>). La méthode d'estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe n'est pas suffisamment décrite, et repose sur une approche différente de celle retenue pour les autres événements (correction par l'EV du vaccin DS), sans que ce choix ne soit justifié. L'impact de ce paramètre sur les résultats est attendu important (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).	-	+	
Estimation des coûts L'absence de prise en compte de nombreux postes de coûts identifiés ou mesurés n'est pas justifiée (transport sanitaire, urgence, perte d'autonomie, hospitalisation pour décompensation). L'impact sur les résultats est attendu important (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>). Le prix PPTTC modélisé pour EFLUELDA est [REDACTED] au dernier prix publié, sans que cela ne soit justifié. L'impact attendu sur le RDCR est faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>). Les informations présentées concernant la méthode d'estimation de la valorisation des séjours hospitaliers ne permettent pas d'aboutir au coût estimé. L'impact sur les résultats est attendu faible (<i>en cohérence avec l'analyse de l'efficience</i>).	-	+	
Analyses de sensibilité Le choix des bornes des paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe n'est pas présenté et justifié.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	EFLUELDA, vaccin grippal trivalent inactivé à haute dose contenant les souches suivantes pour une dose de 0,5 ml : – A(H1N1) pdm09 : 60 microgrammes hémagglutinine ; – A(H3N2) : 60 microgrammes hémagglutinine ; – B/Victoria : 60 microgrammes hémagglutinine.
Laboratoire	Sanofi.
Domaine thérapeutique	Infectiologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2). Liste des produits et prestations remboursables (LPPR).
Indication de l'AMM	AMM décentralisée obtenue le 25/10/2024. « TIV HD est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe. TIV HD doit être utilisé sur la base des recommandations officielles. »
Indication demandée au remboursement	Immunisation active des individus âgés de 65 ans et plus, et des individus de 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée.
SMR	Important.
ASMR	III.
Statut particulier	Non concerné.
Revendication d'incidence	Impact de santé publique revendiqué important du fait des hospitalisations et décès évités et de la réduction du recours aux soins (urgences et consultations médicales) en période hivernale. Les éléments du dossier permettent en partie de documenter cet impact.
Accès dérogatoire	Pas d'accès dérogatoire.
Prix revendiqué	Coût par dose : [REDACTED] € PPTTC ([REDACTED] € PPHT).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : [REDACTED] € en année 1, [REDACTED] € en année 2, [REDACTED] € en année 3. – Population rejointe : [REDACTED] patients en année 1, [REDACTED] patients en année 2, [REDACTED] patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : environ 14,7 millions de personnes chaque année.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé. Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : non commercialisé.

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	EFLUELDA confère une immunisation active contre trois souches virales de la grippe (deux sous-types A et un type B) contenues dans le vaccin et induit la production d'anticorps humoraux neutralisants dirigés contre les hémagglutinines dans les 2 à 3 semaines suivant l'administration. Les virus grippaux étant en constante évolution, les souches virales sélectionnées pour les vaccins sont revues tous les ans par l'OMS. La vaccination annuelle contre la grippe est recommandée en raison de la durée de l'immunité conférée par le vaccin et parce que les souches de virus grippal en circulation peuvent changer d'une année à l'autre.
Pathologie concernée	La grippe saisonnière est une infection respiratoire aiguë (IRA) dont le fardeau est particulièrement important dans la population âgée en termes de morbi-mortalité, qu'elle soit directe (syndrome de détresse respiratoire aiguë) ou indirecte (surinfection bactérienne, décompensation de comorbidités) (3). Selon les estimations réalisées grâce aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) français sur la période 2010-2018, et malgré la vaccination réalisée avec les vaccins à dose standard alors disponibles, le nombre annuel moyen d'hospitalisations pour grippe était de près de 19 000 [8 627 ; 44 024], et l'excès de mortalité annuelle associée à la grippe était estimé à plus de 8 700 décès, IC95% [6 722 ; 11 152] en moyenne chez les personnes âgées de 65 ans et plus (4). Pour la période 2010-2020, les pourcentages de mortalité respiratoire et cardio-respiratoire estimés pour la grippe étaient respectivement de 6,2 % et 2,6 % (contre 3,2 % et 1,5 % pour le VRS par exemple).
Prise en charge thérapeutique	Les recommandations vaccinales en prévention de la grippe sont présentées dans le calendrier vaccinal 2024 (6). L'AMM de TIV HD prévoit qu'il puisse être utilisé dans l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus en prévention de la grippe et selon ces recommandations vaccinales.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	EFLUELDA est indiqué pour l'immunisation active des adultes de 60 ans et plus pour la prévention de la grippe saisonnière. EFLUELDA constitue un nouveau moyen de prévention de la grippe saisonnière chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Dans l'attente des recommandations vaccinales françaises, il est attendu que EFLUELDA soit privilégié pour l'immunisation active des adultes de 60 ans concernées par les recommandations vaccinales en vigueur en prévention de la grippe.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
QHD00042	Phase 3 – évaluer la tolérance et la non-infériorité de la réponse immunitaire chez les adultes âgées de 50 à 64 ans de TIV HD versus TIV DS	Rapport d'étude final : Dec 2025
QHD00014	Phase 3 - objectif d'évaluer la supériorité de l'efficacité et de la réponse immunologique de TIV HD versus Fluarix chez des enfants âgés de 6 mois à 35 mois	Rapport d'étude final : Dec 2027
QHD00022	Phase 3 – évaluer la tolérance et la non-infériorité de la réponse immunologique chez des enfants immunodéprimés âgés de 6 mois à 17 ans	Rapport d'étude final : Dec 2028
QHD00026	Phase 3 – évaluer la tolérance et la non-infériorité de la réponse immunologique chez des enfants âgés de 6 mois à 35 mois versus enfants âgés de 3 ans à 9 ans	Rapport d'étude final : Nov 2028

3. Complément B. Tableaux de synthèse

EFLUELDA QIV HD a déjà fait l'objet d'une évaluation économique par la CEESP en 2020. Le dossier actuel est une adaptation de celui soumis en 2020 avec les mises à jour suivantes :

- la démographie : mise à jour de la population cible selon les données de 2024 ;
- les coûts : actualisation du coût d'acquisition des vaccins grippaux trivalents inactivés à dose standard (TIV DS), des consommations de soins et des coûts d'hospitalisation ;
- la couverture vaccinale : mise à jour selon les données observées sur la dernière saison ;
- normes d'utilités françaises et décrets associés aux événements : publication de nouvelles données ;
- la présentation de nouvelles études observationnelles disponibles, avec des résultats d'efficacité vaccinale cohérents avec ceux de l'étude FIM12 qui a comparé TIV HD à TIV DS chez 32 000 participants de 65 ans et plus sur 2 saisons grippales.

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience de EFLUELDA TIV HD dans la prévention de la grippe des individus âgés de 65 ans et plus, et des individus de 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée, par rapport aux vaccins grippaux TIV DS, ainsi que d'estimer l'impact de EFLUELDA en termes de nombre évités de grippe, d'hospitalisations liées à la grippe et de décès liés à la grippe.	Compte tenu des choix structurants et de modélisation adoptés par l'industriel, notamment en ce qui concerne la population simulée, les comparateurs et les données cliniques introduites, l'objectif peut être précisé de la manière suivante : évaluer l'efficience d'une campagne de vaccination contre la grippe par le vaccin EFLUELDA, en comparaison à un vaccin TIV DS, au sein de la population française âgée de plus de 65 ans au cours d'une saison grippale « moyenne ». Ainsi, les résultats de l'analyse doivent être lus en considérant les limites suivantes : – la population d'analyse est restreinte aux individus âgés de 65 ans et plus, limitant l'objectif par rapport à l'indication de l'AMM et la demande de recommandation préférentielle et de remboursement (qui considère la population âgée de 60-54 ans à risque de grippe sévère ou compliquée). L'efficience de EFLUELDA est inconnue chez les individus de 60-64 ans à risque qui représenteraient au maximum 8% de la population de l'AMM (cf. population d'analyse & simulée) ; – le vaccin adjuvanté FLUAD est exclu de l'analyse économique. L'analyse ne permet pas d'évaluer l'efficience de EFLUELDA par rapport à l'ensemble des stratégies recommandées dans la stratégie vaccinale établie (cf. comparateurs) ;	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	la modélisation est restreinte à la simulation d'une saison grippale « moyenne », ce qui ne permet pas de prendre en compte la variabilité de l'efficacité en fonction des souches circulantes au cours des saisons grippales (cf. données).	
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) et analyse coût-utilité (ACU).	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Pas de réserve
Perspective : collective.	Au regard des dimensions pour lesquelles les effets sont considérés, la perspective adoptée relève en réalité du système de santé, plutôt qu'une perspective collective, qui exigerait une prise en compte globale des ressources dans les sphères domestique, sanitaire et médico-sociale. Le choix d'une perspective restreinte au système de santé est acceptable.	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière. - Les années et de vie et QALY gagnés en raison des décès liés aux infections évitées sont projetés sur la vie entière. - Les coûts et bénéfices des événements sont uniquement modélisés sur une durée déterminée de 6 mois de circulation du virus, au cours duquel les patients sont à risques de contracter la grippe.	L'approche consiste à modéliser les événements survenant au cours d'une saison grippale de 6 mois, tout en considérant sur un horizon vie entière les bénéfices en matière d'année de vie gagnées (ajustées ou non sur la qualité de vie) au cours de cette période. Cette approche, adoptée dans des évaluations antérieures de vaccins contre la COVID-19 et la grippe saisonnière, est jugée acceptable considérant l'objectif d'analyser l'effet de la vaccination sur une saison épidémique.	Pas de réserve
Actualisation : 2,5%. L'intégration d'un taux d'actualisation différencié au-delà de 30 ans n'a pas été appliquée, l'espérance de vie des patients de 65 ans, estimée à partir des tables de mortalité de l'INSEE 2016-2018, étant inférieure à cette durée (19,1 ans pour les hommes et 23,1 ans pour les femmes). <i>Analyses de sensibilité : 0 % (RDCR : -14 %) et 4% (RDCR : +8 %).</i>	L'absence d'évolution du taux d'actualisation après 30 ans est acceptable compte tenu de l'âge de la population simulée et son espérance de vie.	Pas de réserve
Population d'analyse : population âgée de 65 ans et plus et 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée. L'industriel soutient que la population d'analyse âgée de 60 à 64 ans est assimilée au groupe des 65 et plus, étant donné que : ce groupe représente une part négligeable de la population cible. En 2021, environ 29 % des 4,6 millions d'individus âgés de 60 à 64 ans présentaient	Population d'analyse Les propos de l'industriel, assimilant les individus âgés de 60-64 ans aux 65 et plus, prêtent à confusion. Les individus de 60-64 ans à risque sont, dans les faits, exclus puisqu'ils ne sont pas intégrés dans l'effectif de la population simulée. La population d'analyse est donc restreinte par rapport à la population de l'AMM de EFLUELDA et celle de la demande de recommandation préférentielle et de remboursement. Ce sous-groupe représenterait au maximum 8 % de la population d'AMM.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
une affection longue durée (ALD), sans pour autant être tous à risque de forme sévère de grippe ; - leur couverture vaccinale est inférieure à celle observée dans les populations plus âgées ; - les données cliniques sont limitées pour ce groupe, et suggèrent une efficacité équivalente entre les deux populations. Sous-population d'analyse : - population âgée de 65 à 74 ans ; - population âgée de 75 ans et plus.	La présentation des données cliniques et épidémiologiques disponibles (morbidité, mortalité) pour ces individus aurait permis de mieux documenter les difficultés d'une évaluation économique les incluant, et d'étayer l'hypothèse de transposabilité de l'effet entre les individus de 60-64 ans à risque et ceux âgés de 65 ans et plus. En l'absence de ces éléments, leur exclusion est non justifiée et l'impact sur le RDCR n'est pas quantifiable. <i>Sous-population d'analyse</i> Compte tenu des différences de morbidité et de mortalité entre les classes d'âge modélisées, la réalisation d'analyses en sous-population chez les 65-74 ans et les plus de 75 ans est justifiée et acceptable. Il n'est pas possible d'estimer l'efficacité de EFLUELDA dans le sous-groupe 60-64 ans « à risque », ceux-ci ayant été exclus de l'analyse. Il convient de souligner que dans ces analyses, l'efficacité vaccinale contre un cas de grippe n'est pas spécifique au groupe d'âge considéré, mais identique à celle de l'analyse principale mesurée auprès d'une population de plus de 65 ans.	
Options comparées Intervention évaluée : EFLUELDA, vaccin trivalent haute dose, selon le taux de couverture vaccinale observé en France pour la saison grippale de 2023/2024 de 54%. Comparateur : vaccin trivalent dose standard selon le taux de couverture vaccinale observé en France pour la saison grippale de 2023/2024 de 54%. Comparateur exclu : FLUAD, vaccin trivalent adjuvanté. L'industriel justifie cette exclusion par l'absence d'AMM accordée au moment de la soumission du dossier, de l'absence d'essai clinique randomisé contrôlé comparant FLUAD à EFLUELDA, et l'impossibilité de conduire une méta-analyse robuste à partir des essais cliniques randomisés existants en l'absence de bras comparateur commun ou en raison de population différente. <i>Analyses de sensibilité : inclusion de FLUAD sous l'hypothèse d'efficacité équivalente aux vaccins à DS reposant sur l'absence de démonstration d'une supériorité de FLUAD TIV vs. TIV DS (étude d'immunogénicité V70_27 et V118_20),</i>	Trois vaccins grippaux trivalents inactivés à dose standard indiqués chez les adultes (INFLUVAC, VAXIGRIP et FLUCELVAX), et un vaccin adjuvanté (FLUAD) indiqué chez les personnes de 50 ans et plus ont obtenu leur AMM fin 2024, et pourraient être disponibles en France à partir de la saison grippale 2025/2026. En analyse principale, seuls les vaccins TIV DS sont inclus. FLUAD, exploité par Vifor France, est exclu de l'analyse d'efficacité. Ce dernier se distingue par sa composition contenant un adjuvant MF59, ce qui viserait à augmenter et prolonger la durée de la réponse immunitaire, sans augmenter la quantité d'antigènes. L'absence d'intégration de FLUAD aurait pu être mieux documentée, en justifiant la faisabilité d'une analyse l'incluant, notamment par la mise en œuvre d'une comparaison indirecte basée sur les études en vie réelle. En l'occurrence, suite à l'échange technique, l'industriel a identifié plusieurs études observationnelles estimant les effets relatifs entre le vaccin adjuvanté et HD, sans toutefois les présenter. Sous réserves des limites associées à ce type d'étude, on observe une large variabilité d'estimation d'effet entre études. Bien que les plus précises, issues de larges cohortes, avec pondération inverse visant à contrôler les sources de biais de confusion, s'accordent autour d'une efficacité relative légèrement supérieure pour FLUAD sur les recours aux soins pour	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
et un prix correspondant au prix le plus bas pratiqué sur le marché européen pour la forme QIV de FLUAD (PPHT de 19,90 € en Allemagne, soit un PPTTC de 23,85 €). Dans ce scénario, FLUAD est dominé par la dominance généralisée.	grippe (Imran et al. 2022 (7) et Boikos et al. 2022 (8)), d'autres n'ont pas mise en évidence de différence significative entre les deux vaccins (McGovern et al. 2024 (9)). Ainsi, les données disponibles ne permettent pas de conclure à une quelconque supériorité de EFLUELDA ou FLUAD, ces options étant à minima aussi efficaces l'une que l'autre. Une analyse complémentaire a été conduite par l'industriel supposant que FLUAD a une efficacité similaire aux vaccins TIV DS, autrement dit que son efficacité est moindre par rapport à EFLUELDA. L'analyse proposée par l'industriel est inexploitable puisque l'hypothèse faite n'est pas justifiée eu égard des données existantes, et avantage le choix de l'industriel quant à l'exclusion de FLUAD, qui est dominé dans ce scénario. Il aurait été plus adapté de fournir d'autres analyses reposant sur des hypothèses plus convaincantes, notamment une analyse dans laquelle FLUAD est aussi efficace que EFLUELDA et moins coûteux, ce qui engendrerait une dominance et donc l'exclusion de ce dernier de la frontière d'efficience. Il convient toutefois de noter que le prix de FLUAD en France est inconnu. En conclusion, le choix des comparateurs retenus dans l'analyse de référence, correspondant au vaccin TIV DS, est acceptable, mais est incomplet en raison de l'exclusion de FLUAD. L'analyse fournie par l'industriel ne permet pas l'évaluation adéquate de l'efficience du produit par rapport à l'ensemble des options recommandées dans la stratégie vaccinale établie contre la grippe.	

Modélisation

Population simulée : population française âgée de plus de 65 ans éligible au vaccin EFLUELDA selon les données de l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) au 1^{er} janvier 2024. La population a été stratifiée en deux cohortes selon l'âge des individus.

Groupe d'âge	Taille de la population*
65 – 74 ans	7 619 295
75+ ans	7 106 175
Total	14 725 470

* les effectifs incluent les résidents de France métropolitaine et d'outre-mer

Estimation de la population simulée : la population simulée de 14 725 470 personnes correspond aux individus âgés de plus de 65 ans, restreignant la population étudiée par rapport à celle concernée par la demande de recommandation préférentielle et de remboursement (cf. objectif & population d'analyse).

Analyse de la représentativité : malgré la critique soulevée dans l'avis de EFLUELDA de 2020, l'industriel n'a toujours pas abordé la transposabilité des données à la population simulée dans son rapport. Les caractéristiques de la population simulée sont fondées sur les données rapportées par l'INSEE en termes de taille et répartition de la population par classe d'âge et de taux de mortalité toutes causes par classe d'âge. Les autres données épidémiologiques mobilisées sont extraites d'étude en vie réelle

Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse de la représentativité</i> : non réalisée. Les caractéristiques de la population incluse dans les essais retenus pour informer l'efficacité vaccinale relative (EVr) des vaccins HD et DS n'ont également pas été présentées.	française (Réseau Sentinelles, FARDOGRIP (10)). Ces données sont cohérentes avec la population étudiée par l'industriel. Par ailleurs, l'hypothèse d'une épidémie équivalente entre la France métropolitaine et les territoires d'outre-mer est avancée, en considérant que le décalage temporel des épidémies n'ait pas d'impact significatif sur le taux d'attaque ni sur l'efficacité du vaccin. Si cela paraît vraisemblable pour les régions de l'hémisphère Nord, l'impact reste plus incertain dans l'hémisphère Sud en raison du risque de circulation de souches différentes, ce qui conduit l'OMS à formuler des recommandations spécifiques pour ces régions. L'approche est néanmoins jugée acceptable, compte tenu de la faible proportion de la population française vivant dans ces territoires.	
Modèle : modèle de transmission statique avec un arbre de décision modélisant la prise en charge du patient infecté qu'il soit vacciné ou non. Les événements modélisés dans l'arbre sont : – le cas de grippe diagnostiqué biologiquement ; – la consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe ; – l'hospitalisation (2 approches testées) ; – la mortalité conditionnelle à un cas de grippe ; – la mortalité toutes causes confondues. Deux approches distinctes de modélisation des hospitalisations sont présentées. En analyse principale, l'hospitalisation est conditionnelle au cas de grippe (Approche 1). Une approche plus large (Approche 2), intégrant l'efficacité vaccinale de EFLUELDA sur les hospitalisations liées à des événements graves potentiellement associés à la grippe est explorée dans des analyses de sensibilité (grippe, causes respiratoires, cardio-respiratoires, toutes causes).	<i>Type de modèle</i> La modélisation mise en œuvre est un modèle statique par arbre de décision, ne prenant pas en compte l'influence de l'immunité de groupe sur la transmission du virus. Ce choix a été justifié par l'industriel en raison de sa simplicité, des caractéristiques cliniques de la population étudiée, des données nécessaires pour son paramétrage et du caractère conservateur de l'approche qui ne capture pas l'ensemble des bénéfices potentiels de EFLUELDA. Le choix d'une modélisation statique, plutôt que dynamique, paraît acceptable compte tenu de la moindre transmission de la grippe par cette population âgée, qui présente des interactions sociales plus limitées que les autres. Une saison grippale moyenne est simulée. Cela limite l'interprétation que l'on pourra faire des résultats en fonction de la prédominance de souches, sachant que les conséquences en termes de nombre de cas, de consultations, d'hospitalisations, et de décès varient à chaque saison grippale en fonction du taux d'attaque. <i>Événements modélisés</i> La modélisation de l'histoire naturelle de la pathologie et de sa prise en charge proposée par l'industriel est simplifiée et ne permet pas de refléter la prise en charge globale des patients infectés (cf. section sur les coûts). La méthode d'estimation du nombre d'hospitalisations testée en analyse de sensibilité, a pour objectif de prendre en compte l'effet de la vaccination sur les hospitalisations attribuables ou non à la grippe (Approche 2). Cette approche s'appuie sur les résultats actualisés de la méta-analyse de Lee et al. 2023 (11,12) évaluant l'efficacité du vaccin HD vs. DS, enrichie de six études, principalement observationnelles. La méthodologie	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les structures du modèle, selon l'approche retenue pour modéliser les hospitalisations, sont présentées dans le complément C (Figure 1 et Figure 2). <i>Analyse de sensibilité : modélisation d'une efficacité vaccinale sur les hospitalisations à partir des données issues de la méta-analyse de Lee et al. 2023 (cf. Tableau 13 du Complément C). Différentes définitions d'hospitalisation sont testées :</i> – pour grippe (excluant les pneumonies) : RDCR +4 % ; – pour causes respiratoires : RDCR -8 % ; – pour causes cardio-respiratoires : RDCR -38 % ; – toutes causes : EFLUELDA est dominant.	présente les mêmes limites que celles précédemment décrites dans l'avis de la CEESP de EFLUELDA de 2020, à savoir : – une hétérogénéité importante dans le périmètre des hospitalisations retenues dans les différentes études ; – la présence de facteurs de confusion non mesurés ; – l'absence de prise en compte des confirmations biologiques des diagnostics de grippe pour définir ces hospitalisations. Cette méthodologie appliquée aux hospitalisations n'est pas homogène avec celle appliquée aux autres événements, notamment les décès, sans que cela ne soit justifié par l'industriel. Par ailleurs, dans cette approche, il n'existe pas de garantie de corrélation entre le nombre estimé de cas de grippe confirmés et celui des hospitalisations attribuables à la grippe. Le choix de la structure du modèle, modélisant les hospitalisations conditionnelles à un cas de grippe (c'est-à-dire que le taux d'hospitalisation est directement lié au taux d'attaque de la grippe et à l'efficacité de chaque vaccin contre l'infection) est acceptable compte tenu des limites de l'approche alternative proposée. Des erreurs ont été retrouvées dans les résultats des analyses en scénario sur l'approche et la définition des hospitalisations présentés par l'industriel. La HAS a mis à jour les résultats à partir du modèle Excel fourni. Le scénario utilisant la même définition (causes respiratoires) que l'analyse de référence mais avec une approche et source différente (application EVr non-conditionnelle au cas de grippe) présente un RDCR plus bas de l'ordre de 16 400 €/QALY. Le résultat de dominance de EFLUELDA dans l'analyse intégrant l'EVr sur les hospitalisations « toutes causes » est à interpréter avec prudence, notamment en raison de l'incapacité à isoler l'effet spécifique de la grippe ou du vaccin et des biais possibles liés à une population à risque déjà sujette à des hospitalisations pour d'autres raisons. Le nombre d'hospitalisations « toutes causes » extrait du PMSI n'est par ailleurs pas détaillé.	
Événements intercurrents Les événements indésirables résultant de la vaccination ne sont pas pris en compte.	Le profil de tolérance de EFLUELDA met en évidence une réactogénicité accrue du vaccin par rapport aux vaccins à DS tant locale que systémique sans augmentation des effets indésirables ayant un caractère de gravité. L'absence d'intégration, à minima de discussion sur l'impact des réactions locales sur les coûts et la qualité de vie des patients est critiquable.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Gestion de la dimension temporelle Durée de saison grippale : 6 mois, mais les conséquences sanitaires des pertes d'espérance de vie dues à la mortalité liée à l'infection sont projetées sur la vie entière (cf. section sur l'horizon temporel). Hypothèses d'extrapolation : – Force de l'infection constante au cours du temps. – Maintien de l'efficacité vaccinale au cours de la saison grippale. – Espérance de vie pondérée pour chaque groupe d'âge est calculée par le modèle sur la base du ratio homme/femme. – Les années de vie gagnées des patients non décédés précocement de l'infection sont ajustées par la qualité de vie spécifique à chaque groupe d'âge. <i>Analyse de sensibilité : aucune.</i>	La modélisation de la circulation du virus sur 6 mois suppose que l'infection n'a aucun impact en termes de morbidité et de coût associé au-delà. Il s'agit d'un choix conservateur qui est acceptable dans le cadre de ce dossier compte tenu de la nature saisonnière de la grippe et de la durée de protection des vaccins. L'industriel n'a pas justifié cliniquement l'hypothèse de maintien de l'efficacité de EFLUELDA formulée en analyse de référence. Cette hypothèse demeure néanmoins acceptable au regard de la modélisation d'une durée de circulation du virus limitée à 6 mois.	Pas de réserve
Méthodes d'estimation des paramètres et des probabilités liés aux nœuds Le nombre de cas de grippe est estimé à partir du taux d'attaque, de la couverture vaccinale et de l'efficacité de chaque stratégie vaccinale. Des probabilités de consultations médicales, d'hospitalisations et de décès conditionnelles à un cas de grippe sont ensuite appliquées. L'efficacité vaccinale de EFLUELDA vs. TIV DS est issue de l'essai pivot FIM 12 dont l'objectif était de démontrer la supériorité du vaccin TIV HD sur la survenue de cas de grippe (≥ 14 jours post-vaccination) virologiquement confirmés, quelle que soit la souche virale, et associé à un syndrome grippal comparativement à un vaccin TIV DS commercialisé au cours de deux saisons grippales 2011-2012 et 2012-2013 en Amérique du Nord chez les adultes de 65 ans et plus.	Sources de données épidémiologiques et cliniques A l'exception de la couverture vaccinale, les sources de données n'ont pas été actualisées depuis l'évaluation économique de EFLUELDA en 2020. L'industriel justifie l'absence d'actualisation des sources par l'indisponibilité de données françaises exhaustives sur l'excès d'hospitalisations respiratoires post-COVID et par l'intérêt d'une moyenne sur cinq saisons face aux incertitudes de la dynamique infectieuse. En outre, il émet l'hypothèse d'un retour à une épidémiologie grippale comparable aux saisons pré-pandémiques sur les saisons 2022/2023 et 2023/2024, illustré par l'évolution du taux de consultations pour syndrome grippal en France entre 2017 et 2024 (Figure 3). L'évolution des hospitalisations et des décès liés à la grippe n'a pas été présentée. Ces éléments ne sont pas convaincants pour justifier l'absence d'actualisation de la revue systématique de la littérature, laquelle aurait permis de confirmer l'indisponibilité d'autres sources de données pour modéliser les paramètres épidémiologiques, cliniques ou de consommations de ressources (taux d'attaque, EVr de EFLUELDA vs. FLUAD, ...). <i>Taux d'attaque de la grippe</i> : le taux d'attaque de 7,2 % [IC 95 % : 4,3 % ; 12,0 %] est issu de l'étude Somes et al. 2018 (13) qui est une méta-analyse de trois essais	Importante

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
			cliniques hétérogènes ($I^2 = 88,5 \%$, $\tau^2 = 0,211$, $p = 0,0002$). Cette source, cohérente avec les estimations de l'OMS (5 % à 10 %), est jugée acceptable. Le RDCR augmente de 44 % par rapport à l'analyse principale lorsque la borne inférieure de l'IC issu de l'étude de Somes et al. 2018 (4,3 %) est testé.	
			<i>Taux de couverture des vaccins antigrippaux</i> : l'estimation du taux de couverture repose sur les données rapportées par SPF pour la saison grippale 2023-2024. Ce taux est supposé similaire pour les groupes 65-74 ans et ≥ 75 ans en l'absence de données spécifiques publiées par SPF. En pratique, il est possible que le taux varie en fonction de l'âge des patients. Par ailleurs, la méthode d'estimation du taux de couverture fondée sur l'année 2023-2024 n'est pas cohérente avec les autres paramètres, pour lesquels une moyenne sur cinq saisons a été privilégiée, introduisant ainsi une hétérogénéité tant dans la méthodologie (mesure instantanée vs. moyenne) que dans les périodes d'extraction. Ce choix n'est pas justifié par l'industriel. De plus, l'industriel n'a pas discuté la valeur de ce taux, supérieur à ceux observés avant la pandémie de COVID-19, probablement en raison des changements de comportement liés à la crise sanitaire. Une baisse de la couverture vaccinale, revenant à des niveaux prépandémiques, a été observée au cours de la dernière saison. Entre 2014 et 2018, le taux de couverture moyen était de 50 %. Si le taux modélisé est plus bas, alors moins de personnes bénéficient de la vaccination, réduisant ainsi le nombre d'événements évités à l'échelle populationnelle. <i>Efficacité vaccinale relative (EVr) contre les cas de grippe</i> 1. <i>EVr de TIV DS vs. placebo</i> L'EVr de 50 % [IC 95 % : 39 ; 65] simulée pour les vaccins TIV DS est issue de l'essai de Govaert et al. 1994 (14). Cet essai randomisé contrôlé par placebo a estimé l'efficacité d'un vaccin QIV DS aux Pays-Bas chez des participants âgés de 60 ans et plus. Aucun essai versus placebo n'a été conduit depuis pour des raisons éthiques. Une revue systématique et une méta-analyse des études « <i>test negative design</i> » menées par Belongia et al. 2016 entre 2004 et 2015 ont montré que les vaccins TIV DS utilisés pendant cette période avaient une efficacité estimée supérieure à 60 % chez les adultes âgés pour certaines souches.	
Paramètre	Données	Source		
Estimation du nombre de cas de grippe				
Taux d'attaque population non vaccinée	7,2 %	Somes et al. 2018 (13)		
Taux de couverture vaccinale	54,0 %	Santé Publique France (SPF) - saison 2023-2024		
Efficacité vaccinale				
Efficacité de TIV DS contre les cas de grippe	50,0 %	Govaert et al. 1994 (14)		
Efficacité relative de TIV HD vs TIV DS	24,2 %	DiazGranados et al. 2014 (15) (Etude FIM 12)		
Estimation des évènements de santé attribuables à un cas de grippe				
Probabilité de consultation conditionnelle à un cas de grippe 65 – 74 ans : ≥75 ans :	29,2 % 17,9 %	Réseau Sentinelles saison 2014-2019		
Taux d'hospitalisation (considérant l'excès d'hospitalisation pour causes respiratoires attribuables à la grippe) 65 – 74 ans : ≥75 ans :	86,4 / 100 000 300 / 100 000	Etude FARDOGRIP - IQVIA (10) saison 2013-2018		
Mortalité	Conditionnelle à un cas de grippe 65 – 74 ans : ≥75 ans :	0,36 % 2,46 %	Etude FARDOGRIP - IQVIA (10) saison 2010-2015	
	Toutes causes 65 – 74 ans : ≥75 ans :	1,23 % 3,85 %		INSEE. Table de mortalité par sexe et âge - 2016-2018

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Le taux d'attaque utilisé pour calculer le nombre de cas de grippe par saison grippale est un taux d'attaque moyen calculé sur une population non vaccinée et une population vaccinée (selon la couverture vaccinale historique de 50 %) pour laquelle une efficacité vaccinale de 50 % est considérée. Il est fait l'hypothèse que la population française bénéficiait des vaccins grippaux DS au cours des dernières saisons grippales. Considérant un taux d'attaque de la grippe de 7,2 %, le taux d'attaque moyen modélisé par l'industriel est de 5,4 %.	Par conséquent, bien que l'estimation de ce paramètre soit acceptable, elle pourrait conduire à une sous-estimation de l'efficacité des vaccins DS et, ainsi, surestimer l'efficacité relative à EFLUELDA. L'utilisation des bornes inférieures et supérieures de l'EVr globale de Govaert et al. 1994 fait varier le RDCR de 14 479 €/QALY (EVr de 39%) à 25 962 €/QALY (EVr 65%), ce qui montre l'incertitude associée. <i>2. EVr de TIV HD vs TIV DS</i> L'EVr modélisée de EFLUELDA par rapport aux TIV DS est fondée sur les résultats de l'étude FIM 12, qui rapporte une efficacité relative globale de 24,2 % [IC 95 % : 9,7 ; 36,5], toutes souches virales confondues. Le choix de la source de données est acceptable. Le protocole de l'étude FIM 12 prévoyait une comparaison entre les vaccins TIV HD vs DS, fournissant les données cliniques comparatives directement applicables à l'analyse. Le modèle considère une efficacité globale relative de EFLUELDA par rapport à TIV DS sans distinction des souches virales en circulation. En pratique, l'efficacité du vaccin est variable d'une année à l'autre selon la souche en circulation. L'étude FIM 12 a montré une EVr de 23,3 % [IC 95 % : 6, ; 37,5] contre la souche de grippe A/H3N2, et des résultats non concluants contre les souches A/H1N1 (11,1 % [-159,6 ; 70,2]) et B (25,5 % [- 15,7 ; 52,4]). Ces résultats doivent être néanmoins lus avec prudence, car l'étude n'était pas dimensionnée pour démontrer une supériorité pour chaque souche. L'industriel n'a pas réalisé d'analyses spécifiques de l'efficacité vaccinale par souche circulante. Ce choix, non justifié par l'industriel, apparaît d'autant plus incohérent que le modèle Excel permettait de tenir compte de la répartition des souches en circulation. Un scénario testant une efficacité relative moindre, issue de Lee et al. 2023 (EVr de 14,3% contre les cas de grippe probables et confirmés en laboratoire), amène à une augmentation du RDCR de +73 % à 30 936 €/QALY. Par ailleurs, l'utilisation des bornes inférieures et supérieures de l'EVr globale de FIM 12 montre que le RDCR varie de 11 525 €/QALY (EVr 36,5 %) à 46 071 €/QALY (EVr 9,7 %), ce qui montre l'importante incertitude associée. L'intérêt des scénarios B3 et B4, fondés sur les récentes études en vie réelle, respectivement DRIVEN et DANFLU-1, est limité. L'étude DRIVEN présente un risque de confusion résiduelle lié à un biais d'indication, le vaccin HD étant priorisé pour les patients avec comorbidités. Et, l'étude de faisabilité DANFLU-1, évaluée avec les outils Cochrane, est jugée de faible qualité et insuffisamment puissante pour analyser les	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Le nombre de cas de grippe est utilisé comme dénominateur pour estimer les probabilités de consultations et de décès conditionnelles à une infection grippale. Un taux de couverture vaccinale de 50 % (identique à celui retenu pour l'approche sur les hospitalisations) a été retenu, car les données de consultations et de décès proviennent de l'étude FARDOGRIP, conduite entre 2009 et 2018. Corriger ces données avec le taux de couverture vaccinale de 2023/2024 aurait conduit à estimer un nombre de cas non cohérent avec les numérateurs issus d'une période antérieure. <i>Analyses de sensibilité : autres EVr pour les vaccins DS et EFLUELDA. EVr sur le cas de grippe de EFLEULDA de 14,3 % (Lee et al. 2023) : RDCR +73 % (scénario B1) ; EVr sur le cas de grippe des vaccins TIV DS de 35% (Bonmarin et al. 2015 (16)) : RDCR -24 % (scénario B2).</i> <i>Deux autres scénarios explorent l'EVr de EFLUELDA sur les infections en s'appuyant sur les nouvelles études disponibles :</i> – <i>DRIVEN (en cours de publication) : étude observationnelle, rétrospective française fondée sur les données du SNDS estimant une EVr en vie réelle de QIV HD vs. QIV DS au cours de la saison grippale 2021/2022 et 2022/2023. Elle évalue les taux d'hospitalisations pour grippe (non confirmé biologiquement), pour grippe ou pneumonie, pour pneumonie, pour cause respiratoire, pour cause cardiovasculaire et pour cause cardiorespiratoire. L'EVr sur l'hospitalisation pour grippe (non confirmé biologiquement) est estimée à 23,29 % [8 ;36] (scénario B3). Dans ce scénario, le RDCR augmente de 4 % ;</i> – <i>DANFLU-1 (17) : essai clinique pragmatique de faisabilité mené au Danemark au cours de la saison grippale 2021-2022 et incluant plus de 12 000 participants âgés de 65 ans et plus (au lieu des 40 000 participants initialement prévus). Des résultats préliminaires, à visée uniquement exploratoire, décrivent l'efficacité de QIV HD vs. QIV DS (Influvac Tetra) sur les taux d'hospitalisation pour grippe et/ou pneumonie, pour cause respiratoire, cardiorespiratoire, cardiovasculaire, pour COVID-19, toutes causes et décès toutes causes. L'EVr sur l'hospitalisation pour grippe (non confirmé</i>	critères cliniques. En outre, ces deux scénarios sont marqués par une incertitude, en raison de l'absence de confirmation biologique des gripes entraînant une hospitalisation et de l'exclusion des cas légers ou asymptomatiques, ce qui restreint la précision de l'estimation de l'impact global du vaccin. Méthode d'estimation des évènements de santé attribuables à un cas de grippe La méthode d'estimation des probabilités liées aux évènements sévères est inchangée depuis la précédente évaluation de 2020. D'une façon générale, la HAS regrette que l'industriel n'ait pas pris les mesures nécessaires pour améliorer la qualité de son dossier en tenant compte des critiques ou recommandations émises dans le précédent avis. <i>Estimation du nombre de cas de grippe par saison grippale</i> – La population française par classe d'âge pour chaque saison grippale, sur laquelle va s'appliquer le taux d'attaque de la grippe, n'est pas clairement présentée, rendant difficile toute validation des estimations du nombre de cas de grippe. Cette critique avait déjà été soulevée en 2020. <i>1. Estimation de la probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe</i> Les éclaircissements demandés par la HAS en 2020 concernant la méthode d'extraction du nombre de consultations pour grippe à partir des bilans du réseau Sentinelles n'ont pas été fournis. <i>2. Estimation de la probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe</i> Malgré la demande émise en 2020, l'industriel n'a pas explicité la méthode utilisée pour estimer l'excès de décès attribuable à la grippe. Bien que le modèle de régression cyclique utilisé semble comparable à celui employé par SPF, l'absence de détails sur son application spécifique dans ce contexte, ainsi que l'absence de discussion sur les estimations obtenues pour chaque saison, est particulièrement regrettable dans le cadre d'une 2^{de} soumission. <i>3. Estimation de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe</i> Dans le cadre de l'analyse de référence, les causes d'hospitalisations retenues sont limitées à l'excès d'hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>biologiquement)/pneumonie est estimé à 64,4 % [24 ;85] (scénario B4). Dans ce scénario, le RDCR diminue de 66 %.</i>	(cf. approche 1 précédemment décrite). Ces probabilités sont issues de l'étude FARDOGRIP, conduite par Sanofi, dont l'une des limites repose sur la nature rétrospective des données, portant sur des codes CIM-10, donc sujets à une surestimation des cas de gripes (non confirmés en laboratoire). Les codes CIM-10 retenus J00-J99 couvrent un large éventail de maladies et de troubles affectant les voies respiratoires, allant des infections aiguës (pneumonie), les affections chroniques, aux complications pulmonaires. L'industriel justifie l'utilisation des hospitalisations pour cause respiratoire pour estimer les probabilités d'hospitalisation par l'absence de tests diagnostiques systématiques et par la survenue de complications différées liées à la grippe au moment de l'étude. Une analyse de sensibilité sur les hospitalisations pour grippe ou pneumonie issues de l'étude FARDOGRIP accompagnée d'une discussion sur les limites associées, aurait été utile. L'approche retenue en analyse de référence demeure néanmoins acceptable. Depuis la pandémie de COVID-19, le recours aux tests diagnostiques des infections respiratoires s'est intensifié, certainement grâce à la disponibilité des tests multiplex détectant simultanément la grippe, la COVID-19 et le VRS. Cette évolution pourrait désormais permettre d'identifier plus précisément les hospitalisations pour grippe confirmé biologiquement dans les bases de données. L'industriel n'a pas explicité la méthode utilisée pour estimer l'excès d'hospitalisation dans son rapport technique, renvoyant uniquement à une Annexe. Par ailleurs, les effectifs d'excès d'hospitalisation pour cause respiratoire fournis par l'industriel dans le rapport technique, ne sont pas retrouvés dans le rapport complet de l'étude FARDOGRIP, qui ne distingue pas non plus les groupes d'âge 65-74 ans et 75 ans et plus (tableau 24). Cet aspect avait été déjà critiqué en 2020. Suite à l'échange technique, l'industriel a clarifié la méthode pour passer du taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes à la probabilité d'être hospitalisé conditionnellement à un cas de grippe. Ces taux observés dans une population partiellement vaccinée ont d'abord été ajustés pour tenir compte de l'efficacité du vaccin DS (29,33 % selon Chit et al. 2015 (18)) et du taux de couverture vaccinale observée au moment de l'étude (50 %). Ils ont ensuite été convertis en probabilités en les divisant par le taux d'attaque observé dans la population non vaccinée. Cela vise à corriger les valeurs de l'étude FARDOGRIP en obtenant une estimation de ce que serait l'épidémiologie dans une population hypothétiquement non vaccinée (7,2%). Après vérification, cela aboutit bien aux probabilités d'hospitalisations conditionnelles à un cas de grippe modélisées	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	par l'industriel soit 1,44 % chez les 65-74 ans et 4,98 % chez les 75 ans et plus. Il n'est pas clair pourquoi cette correction n'a pas été appliquée pour les autres évènements. L'industriel mobilise en sensibilité les données de l'étude Pivette et al. 2020 (19) qui présentait des taux d'hospitalisation pour 100 000 personnes inférieurs à ceux estimés par l'industriel : 26,5 pour 100 000 personnes chez les 65-74 ans et de 134,5 chez les 75 ans et plus, versus 86,4 et 300 respectivement pour l'estimation de l'industriel. Toutefois dans ce scénario, il applique une efficacité vaccinale de EFLUELDA sur les hospitalisations issues de Lee et al. 2023. Ce scénario ne permet pas d'explorer l'incertitude associée à l'estimation des probabilités d'hospitalisation conditionnelles à un cas de grippe, en suivant la même approche que celle retenue dans l'analyse principale (Approche 1).	

Validation

Validation interne

L'exercice de validation interne compare les paramètres suivants : nombre de cas issus du taux d'attaque, nombres de consultations pour cas de grippe, nombres d'hospitalisations, mortalité, efficacité du vaccin DS et efficacité relative de EFLUELDA.

Validation externe

L'exercice de validation externe compare le nombre de consultations, d'hospitalisations et de décès modélisés à des sources externes de données françaises :

- les données de Santé Publique France (SPF) ;
- l'étude de Pivette et al. 2020 (19).

Validation croisée

L'exercice de validation croisée compare les choix structurants et les résultats aux résultats d'évaluations économiques disponibles dans la littérature (Raviotta et al. 2016 (20), France et al. 2018 (21), Rumi et al. 2023 (22)).

Validation interne

L'exercice de validation interne compare les valeurs modélisées avec ceux calculés à partir des sources mobilisées. Etant donné la structure du modèle et les choix faits, il paraît cohérent que peu de différence soit mise en avant lors de cet exercice.

Validation externe

La comparaison des événements modélisés aux sources externes suggère :

- un nombre de consultations comparables aux données de SPF sur une période d'étude similaire à celle retenue en analyse principale ;
- une surestimation des hospitalisations modélisées dans le bras DS (23 868 vs. 18 251 dans l'étude de Pivette et al. 2020). Cette différence aurait pu être attendue plus importante compte tenu des taux d'hospitalisation observés dans l'étude de Pivette et al. 2020 plus bas que ceux mobilisés à l'entrée du modèle (36/100 000 chez les 60-79 ans et 134/100 000 chez les 80 ans et plus) et de la différence de définition entre les deux sources. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.
- une surestimation des décès modélisés dans le bras DS (10 630 vs. 8 748 pour la moyenne annuelle des données utilisées dans la modélisation d'après SPF. Ce point n'est pas discuté par l'industriel.

Par ailleurs, une comparaison du nombre d'hospitalisations estimé par le modèle avec d'autres sources de données françaises aurait pu être menée telle que les données de SPF sur le taux d'hospitalisation après passage aux urgences.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Enfin, le nombre de cas de grippe estimé n'est pas discuté par l'industriel et aucune validation n'est proposée (cf. estimation des probabilités). De manière générale, il aurait été attendu une discussion plus approfondie des différences entre les estimations du modèle et les données observées dans les sources externes Validation croisée L'exercice de validation croisée est succinct. Seuls les choix structurants et le résultat de l'analyse d'efficacité sont comparés mais très peu discuté. Pour autant ces résultats sont à lire avec prudence au regard des choix structurants et hypothèses d'EV retenues par rapport à l'analyse d'efficacité soumise à la HAS.	Importante

Estimation de l'utilité

Sources de données

- Etude de Mao et al. 2022 (23) dont l'objectif est d'estimer les coûts moyens et l'impact sur la qualité de vie d'un cas de grippe d'après une cohorte observationnelle européenne sur une population âgée de 60 et plus. EQ-5D-5L - Mesure : Belgique, Royaume-Unis et Pays-Bas - Valorisation : Belgique, Royaume-Unis et Pays-Bas ;
- Etude Gautier et al. 2023 (24) rapportant l'utilité de la population générale française ajustée par classe d'âge. EQ-5D-5L - Mesure : France - Valorisation : France.

Études mobilisées en AS :

- Etude de Turner et al. 2003 (25), revue systématique et méta-analyse des données probantes randomisées pour étudier l'efficacité de l'oseltamivir et du zanamivir par rapport aux soins standard pour le traitement et la prophylaxie de la grippe A et B ;
- Etude de Baguelin et al. 2015 (26), analyse coût-efficacité des politiques alternatives de vaccination contre la grippe du point de vue des services de santé et des services sociaux personnels au Royaume-Uni ;
- Etude Szende et al. 2014 (27) rapportant l'utilité de la population générale française ajustée par classe d'âge. EQ-5D-3L.

Aucune donnée de qualité de vie n'a été recueillie dans les essais cliniques évaluant l'efficacité des vaccins contre la grippe.

L'industriel a mené une revue de la littérature, mise à jour suite à l'échange technique, ayant permis l'identification des sources mobilisées pour l'estimation des scores d'utilité, couvrant ainsi les articles publiés jusqu'à août 2023. Il aurait été apprécié une mise à jour jusqu'à 2025. Néanmoins, après une recherche pragmatique conduite par la HAS, il semble que les publications identifiées par l'industriel restent d'actualité.

L'étude de Mao et al. 2022 renseigne la durée moyenne d'un épisode grippal et la perte d'utilité associée. Cette étude présente l'avantage de mobiliser le questionnaire EQ-5D-5L. En revanche cette étude soulève les limites suivantes :

- l'échantillon de patients non français ayant un épisode grippal est faible (< 60 patients) ;
- la transposabilité des résultats à la population simulée est incertaine. Cette étude inclut les patients à partir de 60 ans (vs. 65 pour la population simulée), et majoritairement vaccinés (78 % vs. 54 % dans la modélisation). Aucun patient n'a été hospitalisé pour grippe ;
- en lien avec le point précédent (absence de patient hospitalisé), la validité de la durée d'un épisode de grippe modélisée (identique pour les patients hospitalisés et non hospitalisés) à partir de cette étude n'est pas assurée pour les patients hospitalisés. Les données de l'étude FARDOGRIP montre une durée de séjours supérieure à 10 jours pour les patients hospitalisés âgés de 65 ans et plus.

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve																							
Méthode d'estimation - Les valeurs de la population générale par groupe d'âge et sexe proviennent de l'étude de Gautier et al. 2023. La pondération par le sexe se fonde sur les données de l'INSEE. - L'étude de Mao et al. 2022 a été mobilisée pour estimer la perte d'utilité associé à un cas de grippe en se fondant sur la différence entre le score d'utilité mesuré une semaine après l'apparition des symptômes et le score d'utilité estimé avant l'épisode grippal. - La perte d'utilité associée à un épisode de grippe ainsi mesurée est rapportée à l'utilité de la population générale ajustée par l'âge et le sexe. - Aucune perte de QALY associée à une hospitalisation n'est modélisée par ailleurs.		En conclusion, la mobilisation de l'étude de Mao et al. 2022 pour l'estimation de la durée et la perte d'utilité associées à un épisode grippale, est associée à une incertitude concernant la transposabilité des données à la population simulée. L'utilisation de l'étude de Gautier et al. 2023 pour informer l'utilité de base pour la population française est cohérente avec les valeurs de référence ayant servi au calcul des décréments qui y sont ajustés (Mao et al. 2022). Une analyse de sensibilité explore l'utilisation du système de mesure EQ-5D-3L à partir de l'étude de Szende et al. 2014. Dans ce scénario, le RDCR est de 20 621 €/QALY.	Mineure																							
Scores d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th>Evénement</th><th>Valeur d'utilité (Erreur standard)</th><th>Référence</th></tr><tr><td>Utilités pour la population âgée de 65 ans et plus</td><td></td><td rowspan="5">Gautier et al. 2021 (24)</td></tr><tr><td>65 – 74 ans (Homme)</td><td>0,915 (0,128)</td></tr><tr><td>65 – 74 ans (Femme)</td><td>0,889 (0,161)</td></tr><tr><td>75 ans et plus (Homme)</td><td>0,883 (0,163)</td></tr><tr><td>75 ans et plus (Femme)</td><td>0,830 (0,211)</td></tr><tr><td>Ratio Homme/Femme</td><td></td><td rowspan="3">INSEE 2024</td></tr><tr><td>65 – 74 ans</td><td>46,3%</td></tr><tr><td>75 ans et plus</td><td>40,2%</td></tr><tr><td>Perte d'utilité associée à cas de grippe considérée comme durant 7 jours</td><td>-0,208 QALY</td><td>Mao et al. 2022 (23)</td></tr></table>		Evénement		Valeur d'utilité (Erreur standard)	Référence	Utilités pour la population âgée de 65 ans et plus		Gautier et al. 2021 (24)	65 – 74 ans (Homme)	0,915 (0,128)	65 – 74 ans (Femme)	0,889 (0,161)	75 ans et plus (Homme)	0,883 (0,163)	75 ans et plus (Femme)	0,830 (0,211)	Ratio Homme/Femme		INSEE 2024	65 – 74 ans	46,3%	75 ans et plus	40,2%	Perte d'utilité associée à cas de grippe considérée comme durant 7 jours	-0,208 QALY	Mao et al. 2022 (23)
Evénement	Valeur d'utilité (Erreur standard)	Référence																								
Utilités pour la population âgée de 65 ans et plus		Gautier et al. 2021 (24)																								
65 – 74 ans (Homme)	0,915 (0,128)																									
65 – 74 ans (Femme)	0,889 (0,161)																									
75 ans et plus (Homme)	0,883 (0,163)																									
75 ans et plus (Femme)	0,830 (0,211)																									
Ratio Homme/Femme		INSEE 2024																								
65 – 74 ans	46,3%																									
75 ans et plus	40,2%																									
Perte d'utilité associée à cas de grippe considérée comme durant 7 jours	-0,208 QALY	Mao et al. 2022 (23)																								

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Perte de QALY associée à un épisode de grippe	65-74 ans : (0,901-0,208)/365*7 = 0,0133	Calculé (hypothèse durée de grippe de 7 jours)		
	75+ : (0,851-0,208)/365*7= 0,0123			
Analyses de sensibilité : données issues de l'étude de Szende et al. 2014 pour la population générale (RDCR +15,3 %), perte d'utilité liée à la grippe issues de Turner et al. 2003 et estimation d'une perte d'utilité liée aux hospitalisations pour cas de grippe d'après Baguelin et al. 2015 (RDCR +2,4 %).				

Estimation des coûts

Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₄ selon l'indice des prix à la consommation de l'INSEE.

Coûts d'acquisition des vaccins :

- █████ € TTC pour EFLUELDA. Prix revendiqué par le laboratoire ;
- 11,75 € TTC pour les vaccins TIV DS sous l'hypothèse d'équivalence avec le prix des vaccins quadrivalents issu de la Base des Médicaments et Informations Tarifaire (BdM-IT).

Les honoraires de dispensation sont ajoutés dans la modélisation (1,02 €).

Coût d'administration : 18,83 € TTC. Identification et mesure sur une hypothèse du laboratoire que chacun de ces professionnels de santé effectue un tiers des vaccinations (médecin/pharmacien/infirmier), valorisé par les données et tarifs disponibles sur Ameli.

Coût lié au suivi d'un épisode de grippe

- Consultation médicale : 35,55 €. Identification et mesure par le Réseau Sentinelles et valorisation par les données concernant l'activité des médecins disponibles sur Ameli ;
- Hospitalisation : 3 331,97 €. Identification et mesure par l'étude FARDOGRIP, valorisation par les tarifs des séjours hospitaliers de l'ATIH.

Le détail de l'estimation des coûts est présenté dans la partie Complément C.

Malgré la demande de la HAS en 2020, les données de vie réelle sur le fardeau de la maladie, notamment les hospitalisations liées à la grippe et l'impact de la vaccination sur les soins de ville, n'ont pas été davantage documentées.

Ainsi, de nombreux postes de coûts ne sont pas identifiés tel que le passage aux urgences, les transports sanitaires, le traitement médicamenteux d'un cas de grippe mais également la prise en charge des patients en raison d'une perte d'autonomie dans un contexte post hospitalisation de personnes âgées. Les coûts associés à la prise en charge d'une décompensation (respiratoire, cardiovasculaire, etc..) de l'état à la suite d'un épisode de grippe des individus n'est également pas prise en compte. Le caractère conservateur de l'approche, ces coûts étant attendus être moindre pour les patients vaccinés par EFLUELDA, ne constitue pas un argument suffisant pour justifier ce choix.

Spécifiquement pour les passages aux urgences, l'industriel justifie le choix de ne pas les prendre en compte du fait de l'absence de données. Or des données sur le taux de passage aux urgences pour grippe et le taux d'hospitalisation après passage aux urgences pour grippe par tranche d'âges sont disponibles grâce au réseaux OSCOUR et notamment disponible via Geodes, l'observatoire cartographique de Santé publique France. Ce choix est d'autant plus problématique que dans l'étude FARDOGRIP, à partir de 65 ans, le passage aux urgences est majoritaire pour l'entrée en séjour hospitalier.

L'étude FARDOGRIP aurait également pu être mobilisée, à minima pour discussion, pour l'identification et la mesure des séjours en SSR dans les trois mois suivant un séjour en MCO.

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité : variation du prix du vaccin EFLUELDA de ■ % (RDCR -18 %), de ■ % (RDCR -36 %) et de ■ % (-53 %), valorisation d'une hospitalisation avec l'étude FARDOGRIP (RDCR -4,5 %).	Concernant le prix de EFLUELDA modélisé, l'industriel considère en analyse de référence le prix publié au Journal Officiel (J.O) du ■ et non le dernier en date, à savoir celui publié au J.O du 23/03/2022 : 30,90 € TTC. Ce choix n'est pas justifié par l'industriel. En se fondant sur un prix PPTTC de 30,90 € (plutôt que ■ €), le RDCR augmente de 2,8 % (18 375 €), d'après une analyse réalisée par la HAS sur le modèle de l'industriel toutes choses égales par ailleurs. La lecture de l'ensemble des résultats de l'analyse d'efficience doit tenir compte de cette critique sur le prix de EFLUELDA retenu dans la modélisation. Concernant le prix des vaccins TIV DS, l'hypothèse d'un prix similaire à la forme quadrivalente (11,75 € TTC), est confirmée par le prix publié au J.O de mars 2025. Enfin concernant la méthode de valorisation des coûts des séjours hospitaliers, la vérification des calculs présentés par l'industriel ne permet pas d'arriver aux mêmes résultats du coûts moyen d'hospitalisation modélisé. Une incertitude concernant ce paramètre demeure. L'impact sur les résultats est attendu faible.	Mineure Mineure

Exploration de l'incertitude

Choix structurants : taux d'actualisation.

Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (cf. partie Complément C pour le détail)

- Durée moyenne d'une grippe et d'une saison grippale ;
- Différentes définitions des hospitalisations non conditionnelles aux cas de grippe : hospitalisation pour grippe (hors pneumonies), pour causes respiratoires, pour causes cardio-respiratoires, et toutes causes ;
- Efficacités vaccinales alternatives pour TIV DS et EFLUELDA ;
- Scores d'utilité dans la population générale issue de Szende et al. 2014 ;
- Valorisation du coût moyen d'hospitalisation par l'étude FARDOGRIP ;
- Prix de EFLUELDA.
- Inclusion de FLUAD.

Scénarios faisant varier plusieurs paramètres (cf. partie Complément C pour le détail)

- Bénéfice de la vaccination minoré :

L'industriel a conduit et présenté des analyses de sensibilité en scénario en modélisant des approches alternatives concernant les choix méthodologiques.

L'anticipation de l'impact des épidémies de grippe saisonnière est par nature incertaine en raison de leur variabilité interannuelle (souches virales, temporalité, ampleur, sévérité). Suite à la demande formulée lors de l'échange technique, l'industriel a conduit des analyses de sensibilité en scénario faisant varier plusieurs paramètres épidémiologiques simultanément. L'un teste un scénario minimisant le bénéfice de la vaccination et l'autre teste un scénario maximisant le bénéfice de la vaccination. La variation des paramètres dans ces deux analyses est expliquée. Pour autant aucune justification n'est apportée sur le choix de minimiser le taux d'attaque dans le scénario simulant un bénéfice de la vaccination moins important et, inversement, un taux plus important dans le scénario où le bénéfice est majoré. De plus, l'hypothèse de 75% pour la couverture vaccinale dans le scénario pour lequel le bénéfice de la vaccination est plus important, est peu plausible. Enfin, les décès liés aux cas de grippe n'ont pas été intégrés dans les paramètres variant dans ces analyses. Ces points limitent la portée d'informative de ces scénarios.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• taux d'attaque de la population vaccinée : 5,0 % ; • probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe : 20,1 % pour les 65-74 ans et 8,3 % pour les 75 ans et plus ; • probabilité d'hospitalisation liée à un cas de grippe : 38,8/100 000 pour les 65-74 ans et 63,0/100 000 pour les 75 ans et plus ; • couverture vaccinale : 30,0 % ; • EVr HD vs. DS : 9,2 %. – Bénéfice de la vaccination maximisé : • taux d'attaque de la population vaccinée : 10,0 % ; • probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe : 48,0 % pour les 65-74 ans et 34,0 % pour les 75 ans et plus ; • probabilité d'hospitalisation liée à un cas de grippe : 107,7/100 000 pour les 65-74 ans et 523,4/100 000 pour les 75 ans et plus ; • couverture vaccinale : 75,0 % ; • EVr HD vs. DS : 36,5 %. Analyse déterministe sur les paramètres (cf. partie Complément C pour le détail) – Taux d'attaque grippale (bornes OMS). – Efficacité des vaccins TIV DS contre les cas de grippe, efficacité relative de EFLUELDA vs. TIV DS, estimations de l'utilité de la population générale (IC 95%). – Consultations, hospitalisations, coûts des hospitalisations, mortalité, utilité par événement de grippe (borne arbitraire $\pm 20\%$). Analyse probabiliste (cf. partie Complément C pour le détail) – Loi gamma : coûts hospitalisation, durées grippes et saison grippale. – Loi beta : consultations médicales, hospitalisations, mortalité, utilité de la population générale, et utilité par jour de grippe. – Loi uniforme : taux d'attaque de la grippe. – Loi log-normale : efficacité des vaccins.	Un scénario revendiqué comme simulant un échappement thérapeutique a également été mené. Dans ce scénario, l'EVr des vaccins TIV DS est abaissée de 50% à 30% mais aucune modification de l'EVr de EFLUELDA n'est faite. Dans le cas d'un échappement thérapeutique, il peut être attendu une diminution plus drastique de l'EVr des vaccins TIV DS ainsi qu'une diminution du gain que pourrait apporter les vaccins HD vs. TIVDS. Par ailleurs, les analyses en scénario testant l'impact de la baisse du prix de EFLUELDA sur le RDCR ont été réalisées sur le prix PPTTC incluant les honoraires de dispensation. Ces derniers n'étant pas impactés par la négociation tarifaire, il aurait été plus adapté d'appliquer les hypothèses de baisses sur le prix TTC (hors honoraires de dispensation). La couverture vaccinale (CV) n'est pas testée directement dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Seules les probabilités liées à la consultation et aux décès pour grippe, paramètres indirectement liés à la CV, sont testées. Même si la CV n'influence pas directement le RDCR, une présentation des résultats sous forme de différentiel d'événements, selon le taux testé, aurait permis de mieux appréhender son impact sur le fardeau de la maladie au niveau populationnel. L'ajout de scénarios testant, conjointement et sous des hypothèses plausibles, la couverture vaccinale et l'efficacité vaccinale aurait permis d'explorer davantage leur influence respective. Concernant les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes, les choix des bornes et des distributions est présenté. Les résultats des analyses de sensibilités déterministes ne sont pas détaillés pour tous les paramètres testés. Enfin, l'incertitude associée aux sous-populations par âge aurait pu être davantage exploré pour apprécier l'hétérogénéité des résultats. Aucune analyse de sensibilité probabiliste et déterministe n'a été conduite. Les analyses de sensibilité en scénario menées pour l'analyse principale n'ont pas été reproduites pour les analyses en sous-population.	Mineure

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP et du prix de EFLUELDA retenu dans la modélisation [REDACTED] € PPTC).

Résultats de l'analyse de référence

Résultats d'efficacité de l'analyse de référence – Population de 65 ans et plus

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TIV DS	22,91 €	11,20	9,66	-	-	-	-	-
EFLUELDA	32,46 €	11,20	9,66	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203 €	17 880 €

Coût moyen par personne – Population de 65 ans et plus en France

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Coûts totaux	32,46 €	22,91 €	9,55 €
Coûts du vaccin	[REDACTED] €	6,90 €	[REDACTED] €
Coûts d'administration du vaccin	10,17 €	10,17 €	0,00 €
Coûts des consultations médicales	0,40 €	0,44 €	-0,04 €
Coûts des hospitalisations	[REDACTED] €	5,40 €	[REDACTED] €

Résultats cliniquement importants simulés sur la saison grippale pour l'ensemble de la cohorte – Population de 65 ans et plus en France

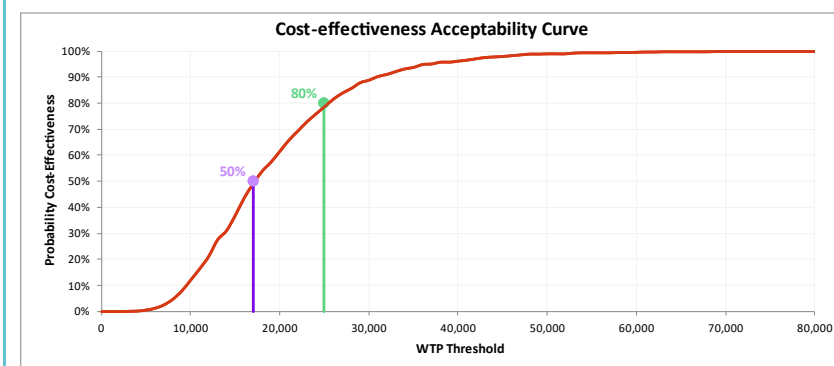
	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Cas de grippe	704 695	773 971	- 69 276
Consultations médicales	167 372	183 826	- 16 454
Nombre d'hospitalisations à l'issue de la modélisation			
Hospitalisation	21 732	23 868	- 2 136
Nombre de personnes décédées à l'issue de la modélisation			

Analyse de sensibilité associées

Analyses probabilistes

La probabilité de 80 % pour EFLUELDA d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 25 000 €/QALY, en comparaison avec une stratégie vaccinale par TIV DS.

Courbe d'acceptabilité



Analyses déterministes (variabilité des bornes des paramètres)

Toutes choses égales par ailleurs, les 2 paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont :

- l'efficacité relative sur les cas de grippe de EFLUELDA vs. TIV DS, associé à un RDCR de 46 071 €/QALY (+158 %) pour la borne basse et 11 525 €/QALY (-36 %) pour la borne haute ;
- le taux d'attaque de la grippe, associé à un RDCR de 25 779 €/QALY (+44 %) pour la borne basse et 12 853 €/QALY (-28 %) pour la borne haute ;

Mortalité toutes causes confondues	377 030	377 948	- 918
Mortalité liée à la grippe	9 678	10 630	- 951
Mortalité générale	367 352	367 319	33

Coûts par poste - Population de 65 ans et plus

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Coût d'acquisition	██████████ €	101 543 896 €	██████████ €
Coût d'administration	149 731 524 €	149 731 524 €	0 €
Coûts de consultation	5 950 081 €	6 535 009 €	-584 928 €
Coûts d'hospitalisation	72 410 574 €	79 528 960 €	-7 118 387 €
Coût totaux	██████████ €	337 339 389 €	██████████ €

Résultats par sous-population

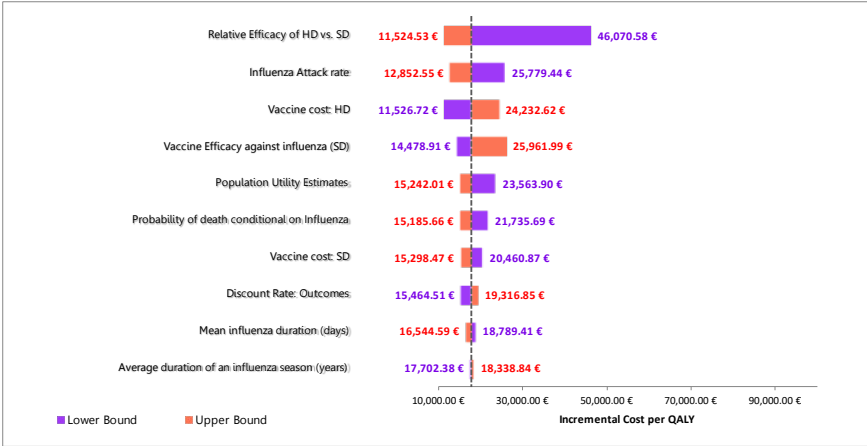
Résultats d'efficience – Sous-population âgée de 65 à 74 ans

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TIV DS	20,07 €	14,18	12,34	-	-	-	-	-
EFLUELDA	29,88 €	14,18	12,34	9,81 €	0,00024	0,00027	41 559 €	36 630 €

Résultats d'efficience – Sous-population âgée de plus de 75 ans

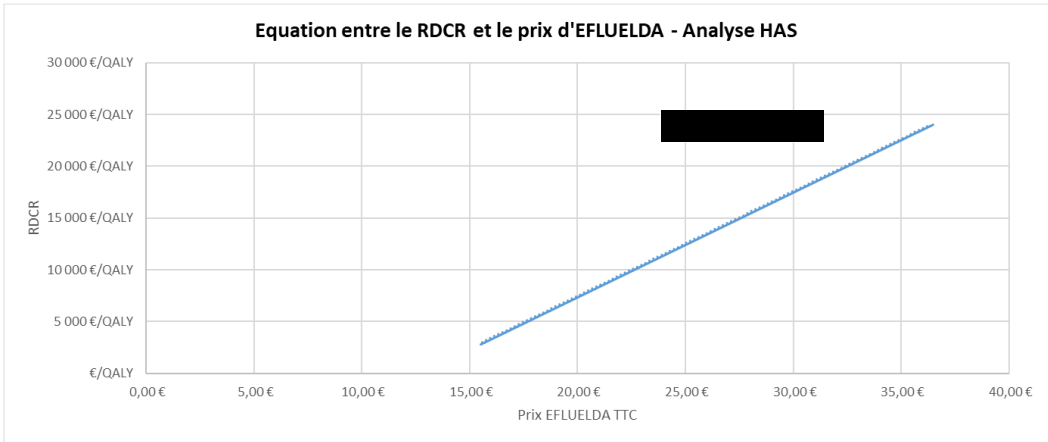
	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TIV DS	25,95 €	8,00	6,79	-	-	-	-	-
EFLUELDA	35,23 €	8,00	6,79	9,28 €	0,00090	0,00082	10 339 €	11 317 €

Diagramme de Tornado



Aucune analyse de sensibilité probabiliste et déterministe associée aux analyses en sous-population n'a été conduite. Les analyses de sensibilité en scénario menées pour l'analyse principale n'ont pas été reproduites pour les analyses en sous-population.

Variation du RDCR en fonction du prix – Analyse HAS



Analyse de l'impact de la variation du prix de EFLUELDA sur le RDCR – Analyse HAS

Variation du prix		RDCR analyse de référence (en €/QALY)	Variation du RDCR vs. AR
-30%	██████ €	8 660 €	-52 %
-20%	██████ €	11 733 €	-34 %
-10%	██████ €	14 807 €	-17 %
██████ €		17 880 €	-

Les résultats des scénarios de baisses de prix ont été actualisés par la HAS à partir du modèle Excel de l'analyse d'efficience en prenant comme base le prix PPTC (hors honoraires de dispensation).

Principales variables sources d'incertitude statistique

Tableau 6 Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur l'approche et définition des hospitalisations)

	Hospitalisation				EFLUELDA : Efficacité vaccinale relative sur les cas de grippe		EFLUELDA : Efficacité vaccinale relative sur les hospitalisations		Δ coûts	Δ AV	Δ QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR (€/QALY)
	Ap-proche	Définition	Valeur (p100,000)	Source	Valeur	Source	Valeur	Source						
AR	Ap-proche 1	Excès d'hospitalisation respiratoire attribuables à la grippe	65-74 ans : 86,4 75+ ans : 300	FARDOGRIP*	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	NA	NA	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
A1	Ap-proche 2	Grippe (excluant les pneumonies)	65-74 ans : 26,5 75+ ans : 134,5	Pivette et al. 2020**	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	11,2 %	Lee et al. 2023	9,91 €	0,00056	0,00053	17 838	18 539	3.7 %
A2	Ap-proche 2	Respiratoire	65-74 ans : 358,1 75+ ans : 1081,6	PMSI*	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	14,7 %	Lee et al. 2023	8,77 €	0,00056	0,00053	15 796	16 417	-8.2 %
A3	Ap-proche 2	Cardio-respiratoire	65-74 ans : 1 332,4 75+ ans : 3 041,0	PMSI*	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	16,7 %	Lee et al. 2023	5,89 €	0,00056	0,00053	10 606	11 023	-38.4 %
A4	Ap-proche 2	Toutes causes	65-74 ans : 14 935,5 75+ ans : 13 104,9	PMSI*	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	8,2 %	Lee et al. 2023	-10,29 €	0,00056	0,00053	Dominant	Dominant	-

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

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

AR : Analyse de référence ; PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

Tableau 7 Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur les paramètres d'efficacité des vaccins)

	EVr de EFLUELDA	Source	EV de TIV DS	Source	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR (€/QALY)
AR	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	50,0 %	Govaert et al. 2014	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
Scénario B1	14,3 %	Lee et al. 2023	50,0 %	Govaert et al. 2014	9,77 €	0,00033	0,00032	29 765	30 936	73,0 %
Scénario B2	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	35,0 %	Bonmarin et al. 2015	9,40 €	0,00072	0,00069	13 016	13 528	-24,3 %
Scénario B3	23,29 %	DRIVEN	50,0 %	Govaert et al. 2014	9,57 €	0,00053	0,00051	17 912	18 617	4,1 %
Scénario B4	64,4 %	DANFLU	50,0 %	Govaert et al. 2014	8,68 €	0,00148	0,00142	5 877	6 108	-65,8 %
Scénario B5	24,2 %	DiazGranados et al. 2014	30,0 %	Hypothèse d'échappement thérapeutique	9,34 €	0,00078	0,00075	12 019	12 491	-30,1 %

Tableau 8 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario sur les normes d'utilité)

	Normes d'utilité de la population générale	Score d'utilité lié à une grippe	Perte d'utilité pour une hospitalisation liée un cas de grippe	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR (€/QALY)
AR	Gautier et al. 2022	Mao et al. 2022	-	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
Scénario C1	Szende et al. 2014	Mao et al. 2022	-	9,55 €	0,00056	0,00046	17 203	20 621	15,3 %
Scénario C2	Gautier et al. 2022	Turner et al. 2003	Baguelin et al. 2015	9,55 €	0,00056	0,00052	17 203	18 316	2,4 %

Tableau 9 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario multivariés)

	Taux d'attaque	Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe	Probabilités d'hospitalisations liées à un cas de grippe (p100 000)	CV	EVr de HD vs DS	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR (€/QALY)
AR	7,2 %	Moyenne des saisons 2014/2015 à 2018/2019 : 65-74 ans : 29,2 % 75+ : 17,9 %	Moyenne des saisons 2013/2014 à 2017/2018 : 65-74 ans : 86,4 75+ : 300	54,0 %	24,2 %	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
Scénario F1	5 %	Saison 2015-2016 : 65-74 ans : 20,1 % 75+ : 8,3 %	Saison 2013-2014 : 65-74 ans : 38,8 75+ : 63,0	30,0 %	9,2 %	5,57 €	0,00008	0,00008	68 354	71 041	297 %
Scénario F2	10 %	Saison 2014-2015 : 65-74 ans : 48,0 % 75+ : 34,0 %	Saison 2016-2017 : 65-74 ans : 107,7 75+ : 523,4	75,0 %	36,5 %	12,15 €	0,00162	0,00156	7 513	7 809	-56 %

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer les conséquences financières annuelles sur les dépenses de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) liées à l'introduction de EFLUELDA dans la politique vaccinale au prix revendiqué.	De manière similaire à l'objectif de l'analyse d'efficacité, l'objectif de l'AIB est restreint. La population cible estimée ne prend en compte que les individus âgés de 65 ans et plus, limitant l'objectif par rapport à l'indication de l'AMM et la demande de recommandation préférentielle et de remboursement qui considère également la population âgée de 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée (cf. partie population d'analyse). Par ailleurs, compte tenu des options considérées dans les scénarios comparés, l'analyse vise à renseigner la part attribuable à EFLUELDA dans l'impact budgétaire associé à la mise à disposition concomitante de EFLUELDA et FLUAD en comparaison à un scénario de campagne vaccinale sans ces deux vaccins.	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques.	Pas de réserve
Horizon temporel : 3 ans (3 saisons grippales).	L'horizon temporel retenue est conforme aux recommandations méthodologiques.	Pas de réserve
Population d'analyse : population âgée de 65 ans et plus et 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée. Sous-population d'analyse : – population âgée de 65 à 74 ans ; – population âgée de 75 ans et plus. <i>Analyses de sensibilité : sous-population des individus âgés de 75 et plus (IB -52,8 %), sous-population des individus âgés de 65 à 74 ans (IB -47,2 %).</i>	Comme pour la population d'analyse de l'ACU, les individus de 60-64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée sont exclus puisqu'ils ne sont pas intégrés dans l'effectif de la population cible estimée à 14,7 millions d'individus. Leur exclusion est insuffisamment justifiée. Pour rappel, ce sous-groupe représenterait au maximum 8 % de la population d'AMM, d'après les estimations de l'industriel.	Mineure
Population cible – Sources de données : données démographiques de la population française de 2024 publiée par l'INSEE.	Comme pour l'analyse d'efficacité et du fait de la restriction de la population d'analyse, la population cible estimée est restreinte aux individus âgés de 65 ans. Cette restriction est discutée dans la partie population d'analyse de l'AIB.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Estimation - la population considérée est la population âgée de 65 ans et plus en France ; - la population est considérée comme constante au cours des trois saisons : 14 724 470 individus/an. Le modèle, dans sa configuration actuelle, ne pouvant pas intégrer la croissance démographique, celle-ci a été artificiellement considérée en augmentant la couverture vaccinale des deux dernières saisons à 55 %, contre 54 % en année 1.	L'industriel considère une population cible constante sur 3 ans. L'évolution démographique annuelle de la population de plus de 65 ans aurait dû être prise en compte en considérant le taux de croissance annuel de la population issue de projection observée par l'INSEE sur les années précédentes. Un problème de modélisation ne saurait servir d'argument méthodologique valide pour justifier l'approche. Par ailleurs, l'hypothèse simplificatrice visant à pallier cette absence d'évolution de la taille de la population par une augmentation du taux de couverture (cf. partie Parts de marché et population rejointe) ne paraît pas être un bon indicateur en comparaison avec la dynamique de croissance de la population des 65 ans et plus (1,7 % entre 2023 et 2024). En effet, augmenter la couverture vaccinale à 55% en année 2 et 3 permet de modéliser une population vaccinée de 8 099 009 pour ces années. Si on applique un taux de croissance de 1,7 % chaque année, sans modifier la couverture vaccinale (54 %), la population vaccinée estimée serait de 8 086 934 en année 2 et 8 224 411 en année 3.	
Scénarios comparés : - Scénario SANS EFLUELDA et FLUAD. - Scénario AVEC EFLUELDA et FLUAD. Dans les deux scénarios, les vaccins TIV DS sont considérés. <i>Analyse de sensibilité : exclusion de FLUAD avec modification des parts de marché - année 1 : DS ■ % /HD ■ % ; année 2 et 3 : DS ■ % /HD ■ % (IB -4 %).</i>	Avant l'échange technique, l'industriel comparait un scénario d'une campagne vaccinale SANS mise à disposition de EFLUELDA versus AVEC EFLUELDA, en plus de l'ensemble des vaccins TIV DS disponibles. Après échange technique, et contrairement à l'analyse d'efficacité, FLUAD a été intégré dans l'analyse principale de l'AIB. FLUAD, qui n'a jamais été commercialisé en France, a été inclus de manière simultanée à EFLUELDA dans le scénario AVEC EFLUELDA. Ce choix aurait dû être proposé en analyse complémentaire, à titre exploratoire. En effet, les comparateurs et, de manière générale, les données intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire doivent être cohérents avec les comparateurs et les données cliniques de l'analyse d'efficacité puisqu'il paraît invraisemblable que les arguments avancés dans l'analyse d'efficacité pour ne pas inclure FLUAD dans l'analyse principale ne soit pas valables dans l'AIB (données non robustes, absence de prix, etc.). Ainsi l'AIB incluant FLUAD en arrivée concomitante à EFLUELDA repose sur des hypothèses non discutées dans l'analyse d'efficacité et dont l'incertitude n'a pas été explorée. Les résultats de cette analyse doivent être lus avec précaution. L'industriel a proposé un scénario modélisant uniquement l'arrivée de EFLUELDA. L'impact budgétaire est alors réduit de 4 % (231 846 720 €). Toutefois, dans ce scénario une redistribution des parts de marché de FLUAD entre les vaccins TIV DS et EFLUELDA est également prise en compte, la part de marché attribuable aux vaccins	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	TIV DS augmente de ■■■ % à ■■■ % en année 1 et de ■■■ % à ■■■ % en année 2 et 3. Cette redistribution n'est pas justifiée par l'industriel. Pour compléter l'exploration de l'incertitude, une analyse menée par la HAS sur le modèle d'AIB de l'industriel reporte l'entièreté des parts de marché attribuables à FLUAD sur les parts de marché de EFLUELDA, à savoir ■■■ % en année 1 et ■■■ % en année 2 et 3. Toutes choses égales par ailleurs, l'AIB est alors augmentée de 15,6 % par rapport à l'analyse principale (279 040 919 €).	
Modélisation de l'AIB et hypothèses		
Le modèle se fonde sur une approche de cohorte fermée, prenant en compte les événements possibles lors d'une saison grippale (cas de grippe, consultations, hospitalisations et décès). Ce modèle repose sur le modèle décisionnel de l'analyse d'efficience. Les décès liés à la grippe sont pris en compte mais n'ont pas d'impact direct sur les coûts. Le modèle est présenté dans la partie Complément D. <i>Analyse de sensibilité : modélisation d'une efficacité vaccinale sur les hospitalisations à partir des données issues de la méta-analyse de Lee et al. 2023. Différentes définitions d'hospitalisation sont testées :</i> – pour grippe (excluant les pneumonies) : IB +2,8 % ; – pour causes respiratoires : IB -6,1 % ; – pour causes cardio-respiratoires : IB -28,7 %.	Le choix de l'approche du modèle est acceptable dans le cadre de la pathologie étudiée (pathologie aiguë) dont l'objectif est d'étudier l'impact à court terme. Le modèle développé par l'industriel repose sur le modèle de l'analyse d'efficience avec des données d'entrée similaires (cas de grippe, consultations, hospitalisations et décès). L'analyse critique du modèle d'efficience est donc transposable au modèle de l'AIB en particulier concernant l'absence de prise en compte de l'impact des vaccins dans la dynamique de transmission de la grippe et la simplification de l'histoire naturelle et la prise en charge de la pathologie.	Pas de réserve
Parts de marché et population rejointe		
La population rejointe estimée repose sur le taux de couverture des vaccins antigrippaux et la répartition des parts de marché entre les vaccins DS et les vaccins « améliorés » (HD et adjuvanté). Taux de couverture – Source : données du DCIR publiées par SPF rapportées pour la saison grippale 2023-2024. – Estimation : augmentation du taux de couverture vaccinale en année 2 et 3 pour tenir compte de l'évolution de la population cible.	Evolution du taux de couverture L'augmentation de la couverture vaccinale en année 2 de 1 % (55 % pour l'année 2 et 55% pour l'année 3) censée compenser l'absence d'augmentation de la population cible au cours du temps est injustifiée et problématique dans la mesure où elle ne produit pas l'effet escompté (cf. partie population cible). Par ailleurs, l'industriel ne discute pas de l'effet potentiel d'une recommandation préférentielle de EFLUELDA dans la prévention de la grippe sur l'évolution de la couverture vaccinale en France. Des analyses de sensibilité en scénario menées par l'industriel	

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM			Réserve																			
Année 1	Année 2	Année 3	montrent l'importance de ce paramètre sur les résultats de l'AIB. Une variation du taux de couverture de ±5 % impact le résultat de l'AIB de -9 % (219 433 301 €) pour la borne basse et +9 % pour la borne haute (263 483 108 €). Parts de marché Dans le scénario avec EFLUELDA, le choix d'estimer en année 1 une part majoritaire au vaccin DS (■ %) paraît cohérent avec ce qui pourrait être attendu en pratique compte tenu du fait que les précommandes pour la saison 25/26 ne concernent actuellement que les vaccins DS. Il subsiste une incertitude sur la répartition des parts de marché au-delà de l'année 1, en particulier entre les vaccins « améliorés » susceptibles d'être disponibles. Une analyse de sensibilité simulant une projection continue de EFLUELDA (■ % chaque année) et donc une part de marché majoritaire pour le vaccin DS (■ % en A1, ■ % en A2 et ■ % en A3) fait diminuer l'IB de 44,6 % (133 861 767 €). La justification de l'estimation des parts de marché entre FLUAD et EFLUELDA manque de cohérence. Bien que les demandes de recommandations préférentielles pour ces deux vaccins soient mentionnées, l'industriel suppose une prise de marché supérieure de son produit tout au long de l'horizon temporel, en raison de l'absence de commercialisation antérieure de FLUAD en France. Cet argument peut s'avérer entendable la première année mais moins l'année 2 et 3. Aucune analyse de sensibilité en scénario ne simule une répartition plus équilibrée des parts de marché entre EFLUELDA et FLUAD, ne permettant pas l'exploration de l'incertitude de ce choix de modélisation. D'une manière générale, les hypothèses liées aux prises de parts de marché de EFLUELDA sont insuffisamment étayées dans l'ensemble des analyses.			Importante																			
54 %	55 %	55 %																							
Parts de marché – L'estimation des parts de marché est justifiée par les recommandations de la Société Française de Gériatrie et gérontologie (SFGG), la connaissance par les professionnels de santé et des patients de la forme QIV de EFLUELDA, contrebalancé par l'absence de cette forme lors de la saison 2024/25 et la mise en place des précommandes. Estimation : <table><tr><th rowspan="2">Part de marché (%)</th><th colspan="3">Analyse de référence</th></tr><tr><th>S1</th><th>S2</th><th>S3</th></tr><tr><td>DS</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>FLUAD</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr><tr><td>EFLUELDA</td><td>■</td><td>■</td><td>■</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : projection continue des parts de marché de EFLUELDA à ■ % entre l'année 1 et 3 (IB -44,6 %), non-inclusion de FLUAD (IB -4,0 %), variation des parts de marché de EFLUELDA +10 points (IB +26,5 %), de -10 points (IB -26,5 %), Taux de couverture vaccinale de +5 points (IB +9,1 %), - 5 points (IB -9,1 %).</i>							Part de marché (%)	Analyse de référence			S1	S2	S3	DS	■	■	■	FLUAD	■	■	■	EFLUELDA	■	■	■
Part de marché (%)	Analyse de référence																								
	S1	S2	S3																						
DS	■	■	■																						
FLUAD	■	■	■																						
EFLUELDA	■	■	■																						
Données cliniques mobilisées Les données cliniques intégrées sont alignées sur le modèle de l'analyse d'efficience : – les cas de grippe, fonction du taux d'attaque, de la couverture vaccinale et de l'efficacité vaccinale pour chaque stratégie vaccinale ; – les consultations médicales conditionnelles à un cas de grippe (réseau Sentinelles) ;			Les données d'entrée épidémiologiques et cliniques mobilisées font l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse d'efficience, concernant : - l'absence d'une revue systématique de la littérature visant à documenter les données épidémiologiques, cliniques et de consommation de ressources. - l'apport limité de la modélisation d'une saison grippale moyenne ne prenant pas en compte l'impact sur les résultats de la prédominance de certaines souches.	2 importantes et 2 mineures																					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– les hospitalisations conditionnelles à un cas de grippe (étude FARDOGRIP) ; – les décès conditionnels à un cas de grippe (étude FARDOGRIP). <i>Analyses de sensibilité :</i> – scénario simulant une saison grippale dans laquelle l'efficacité des vaccins est minimale (IB +3 %) ; – scénario simulant une saison grippale dans laquelle l'efficacité des vaccins est maximale (IB -6 %).	– la description insuffisante de la méthode d'estimation du nombre de consultations et de décès conditionnel à un cas de grippe ainsi que de la probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe. Un autre point spécifique à l'analyse de l'impact budgétaire concerne l'inclusion de FLUAD sous une hypothèse d'équivalence d'efficacité avec les vaccins DS et un prix plus élevé, correspondant au prix publié en Allemagne (le plus bas en Europe). Au regard des données existantes, il aurait été plus adapté de considérer une équivalence d'efficacité entre FLUAD et EFLUELDA.	[cf. réserve sur les scénarios comparés]

Coûts pris en compte

Les postes de coûts identifiés sont similaires à ceux de l'analyse d'efficacité : – vaccination, décomposé en acquisition et administration du vaccin ; – suivi de la maladie (consultation médicale) ; – hospitalisation. <i>Analyses de sensibilité : variation du prix de EFLUELDA de +20 % (IB +30,5 %), de -20% (IB -26,3 %).</i>	L'estimation des coûts fait l'objet d'une analyse critique transposable à celle de l'analyse d'efficacité. Seuls les éléments faisant l'objet d'une réserve méthodologique sont repris ci-dessous : – de nombreux postes de coûts ne sont pas identifiés tel que le passage aux urgences, les pathologies liées à une décompensation de l'état du patient, les transports sanitaires, le traitement médicamenteux d'un cas de grippe mais également la prise en charge des patients en raison d'une perte d'autonomie dans un contexte post hospitalisation de personnes âgées ; – le prix PPTTC modélisé pour EFLUELDA est inférieur au dernier prix reporté, sans que cela ne soit justifié. En se fondant sur un prix PPTTC de 30,90 € (plutôt que [REDACTED] €), l'AIB augmente de 2 % (246 400 809 €), d'après une analyse réalisée par la HAS sur le modèle de l'industriel toutes choses égales par ailleurs. – les informations relatives à la méthode de valorisation du coût des séjours hospitaliers ne permettent pas d'aboutir aux mêmes résultats que le coût moyen d'hospitalisation modélisé, laissant subsister une incertitude sur ce paramètre.	Importante Mineure Mineure
--	---	---

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle. – Paramètres (liste complète dans le Complément D) : coûts d'acquisition des vaccins, efficacité vaccinale, probabilité des événements en lien avec la prise en charge d'un épisode de grippe. – Choix des bornes : IC95%, bornes arbitraires +/- 20% ou hypothèses du laboratoire.	Les analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres ne sont pas détaillées : le choix des bornes testées n'est pas présenté et justifié. Les analyses de sensibilité en scénario sont présentées. Afin de faciliter la lecture de l'impact des variations sur les résultats, il aurait été apprécié de présenter les pourcentages de variation des différents résultats des analyses en scénario par rapport à l'analyse principale.	Mineure
--	---	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses de sensibilité en scénario (cf. partie Complément D pour le détail) – Baisse du prix d'acquisition de EFLUELDA (prix PPTTC) : $\pm 20\%$; – Approche pour définir les hospitalisations avec une prise en compte des hospitalisations pour grippe, pour causes respiratoires et pour causes cardio-respiratoires (non conditionnelles aux cas de grippe) ; – Sous-population étudiée : 65-74 ans et 75 ans et plus ; – Parts de marché : $\pm 10\%$, constante ; – Couverture vaccinale : ± 5 points ; – Non inclusion de FLUAD. Scénarios faisant varier plusieurs paramètres (cf. partie Complément D pour le détail) – Bénéfice de la vaccination minoré. – Bénéfice de la vaccination maximisé.	Les analyses de sensibilité multivariées ont beaucoup moins d'impact sur les résultats de l'AIB que pour l'analyse d'efficience. Le cas d'un bénéfice minoré de la vaccination, montre un IB de +3,5% et le cas d'un bénéfice majoré de la vaccination, réduit l'IB de -5,9% par rapport à l'analyse principale. Pour autant les critiques soulevées dans l'analyse d'efficience sur ces analyses sont transposables.	

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP et du prix de EFLUELDA retenu dans la modélisation (██████ € PPTC).

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Dans le scénario avec EFLUELDA et FLUAD, le nombre de patients vaccinés par EFLUELDA en cumulé sur 3 ans est de ████████, représentant la part majoritaire des patients vaccinés.

Population		S1	S2	S3	Total
Population cible		14 725 470	14 725 470	14 725 470	44 176 410
Scénario sans EFLUELDA et FLUAD					
Population rejointe	TIV DS	7 951 754	8 099 009	8 099 009	24 149 771
	Sans vaccin	6 773 716	6 626 462	6 626 462	20 026 639
Scénario avec EFLUELDA et FLUAD					
Population rejointe	TIV DS	██████	██████	██████	██████
	FLUAD	██████	██████	██████	██████
	EFLUELDA	██████	██████	██████	██████
	Total vaccin	7 951 754	8 099 009	8 099 009	24 149 771
	Sans vaccin	6 773 716	6 626 462	6 626 462	20 026 639

Impact budgétaire

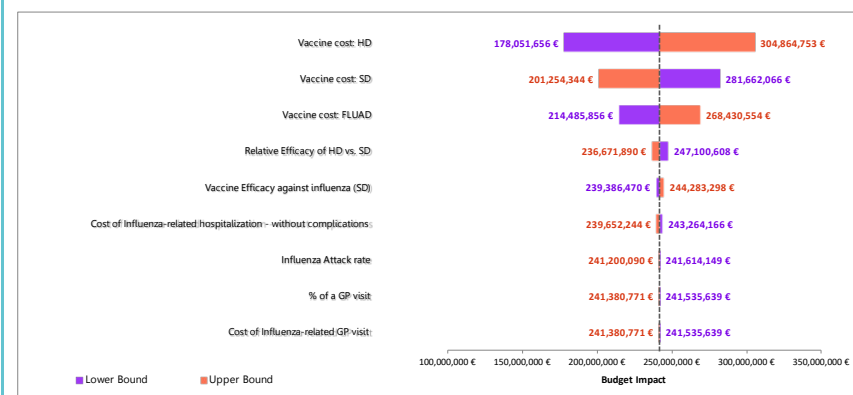
L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de EFLUELDA et FLUAD dans l'indication entraîne une augmentation de 241 458 205 €. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de EFLUELDA et FLUAD entraîne une hausse de dépenses de 44 049 574 € l'année 1, 98 704 315 € l'année 2 et 98 704 315 € l'année 3.

Le détail de la part des dépenses attribuables à EFLUELDA dans le scénario AVEC « EFLUELDA et FLUAD » est présenté dans le Complément D.

Analyse de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe

Diagramme de tornade



Principales analyses de sensibilité en scénario (> ±10%)

Scénario	IB (en €)	Variation de l'IB
Sous-population des individus âgés de 75 ans et plus	114 026 253	- 52,7 %
Sous-population des individus âgés de 65 ans à 74 ans	127 431 952	- 47,2 %
Part de marché constant de EFLUELDA (██████ % en A1 à 3)	133 861 767	- 44,6 %
Hospitalisation pour causes cardio-respiratoires	172 108 354	- 28,7 %
Part de marché de EFLUELDA +10 %	305 434 966	+ 26,5 %
Part de marché de EFLUELDA -10 %	177 481 444	- 26,5 %

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation	- 76 304 €	- 155 434 €	- 155 434 €	- 387 172 €
Hospitalisation	- 1 779 597 €	- 3 625 104 €	- 3 625 104 €	- 9 029 805 €
Total	44 049 574 €	98 704 315 €	98 704 315 €	241 458 205 €
Variation (%)	16,0 %	35,5 %	35,5 %	29,1 %

Variation du prix d'acquisition de EFLUELDA (Analyse HAS)

Scénario	IB (en €)	Variation de l'IB
Augmentation de 20 %	302 786 842	+ 25,4 %
Diminution de 20%	180 129 567	- 25,4 %

Analyse de sensibilité en scénario sans FLUAD

Résultats des événements, selon les scénarios avec ou sans EFLUELDA – Scénario sans FLUAD

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	23 868	23 705	23 705	71 278
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	754 574	721 395	721 395	2 197 364
Consultations chez le médecin généraliste	179 219	171 339	171 339	521 896
Hospitalisations	23 270	22 247	22 247	67 764
Décès	10 363	9 908	9 908	30 179

Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario sans FLUAD

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 19 397	- 47 274	- 47 274	- 113 946
Consultations chez le médecin généraliste	- 4 607	- 11 228	- 11 228	- 27 063
Hospitalisations	- 598	- 1 458	- 1 458	- 3 514
Décès	- 266	- 649	- 649	- 1 565

Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les scénarios avec ou sans EFLUELDA – Scénario sans FLUAD

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (TIV HD)				
Consultation	3 324 509 €	3 178 332 €	3 178 332 €	9 681 173 €
Hospitalisation	77 535 812 €	74 126 602 €	74 126 602 €	225 789 015 €
Total	314 361 981 €	374 070 423 €	374 070 423 €	1 062 502 827 €

Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario sans FLUAD

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██	██	██	██
Consultation	- 85 460 €	- 208 281 €	- 208 281 €	- 502 023 €
Hospitalisation	- 1 993 148 €	- 4 857 640 €	- 4 857 640 €	- 11 708 428 €
Total	39 467 715 €	96 189 503 €	96 189 503 €	231 846 720 €
Variation (%)	14,4 %	34,6 %	34,6 %	27,9 %

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation des données cliniques

4.1.1. Etude FIM 12

Tableau 10. Principales caractéristiques de l'étude FIM 12 (15)

	FIM12
Type de l'étude	Etude clinique de Phase IIIb/IV, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée vs comparateur actif, menée chez des sujets âgés de 65 ans et plus.
Schéma de l'étude	Chaque année de l'étude, les sujets étaient randomisés dans un des groupes de vaccin TIV HD ou TIV DS (les sujets inclus la 1ère année pouvaient être réinclus l'année suivante également). L'injection IM avait lieu à J0. Le suivi durait entre 6 et 8 mois selon la date d'inclusion. Après la vaccination 2 phases de surveillance des affections respiratoires avaient lieu : – une surveillance passive ; – une surveillance active.
Objectif de l'étude	Objectif primaire d'efficacité : Comparer l'efficacité de TIV HD par rapport à TIV DS dans la prévention des cas de grippes confirmés biologiquement (culture ou PCR chez la personne âgée de 65 ans et plus. Objectifs secondaires d'efficacité : Objectifs observationnels sur les complications cardio-pulmonaires liées à la grippe et le recours aux soins.
Critères d'inclusion	Adulte consentant de 65 ans minimum le jour de la vaccination, disponible pour le suivi et capable de se conformer au protocole.
Produits étudiés	Les sujets étaient randomisés (ratio 1:1) pour recevoir : – TIV HD (60 µg d'HA pour chaque souche virale) ; – TIV DS (15 µg d'HA pour chaque souche virale).
Critère de jugement principal	Occurrence d'une grippe confirmée par culture ou PCR (≥ 14 jours post-vaccination) causée par n'importe quel type ou sous-type de virus de la grippe et associé à un syndrome grippal défini par le protocole.

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 11. Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV DS pour la prévention des cas de grippe biologiquement confirmée, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – Population *per protocol* – Etude FIM 12

	Année 1			Année 2			Années Combinées		
	TIV HD N=7 209 n (%)	TIV DS N=7 207 n (%)	EVr % (IC95%)	TIV HD N=8 683 n (%)	TIV DS N=8 704 n (%)	EVr % (IC95%)	TIV HD N=15 892 n (%)	TIV DS N=15 911 n (%)	EVr % (IC95%)
Associé avec un syndrome grippal défini par le protocole	23 (0,32)	42 (0,58)	45,25 (6,86; 68,57)	204 (2,35)	258 (2,96)	20,74 (4,39; 34,36)	227 (1,43)	300 (1,89)	24,24 (9,69; 36,52)
Souche A	16 (0,22)	34 (0,47)	52,95 (12,41; 75,75)	174 (2,00)	215 (2,47)	18,87 (0,46; 33,96)	190 (1,20)	249 (1,56)	23,60 (7,36; 37,08)
A/H1N1	4 (0,06)	6 (0,08)	33,35 (-181,1; 86,17)	4 (0,05)	3 (0,03)	-33,66 (-812,4; 77,39)	8 (0,05)	9 (0,06)	11,00 (-159,9; 70,12)
A/H3N2	11 (0,15)	25 (0,35)	56,01 (7,32; 80,46)	160 (1,84)	197 (2,26)	18,59 (-0,81; 34,33)	171 (1,08)	222 (1,40)	22,88 (5,43; 37,20)
Souche B	7 (0,10)	8 (0,11)	12,52 (-176,1; 73,00)	30 (0,35)	43 (0,49)	30,06 (-14,09; 57,64)	37 (0,23)	51 (0,32)	27,36 (-13,11; 53,75)
Victoria	2 (0,03)	4 (0,06)	50,01 (-248,8; 95,48)	6 (0,07)	7 (0,08)	14,08 (-198,6; 76,14)	8 (0,05)	11 (0,07)	27,19 (-98,75; 74,57)
Yama-gata	3 (0,04)	2 (0,03)	-49,96 (-1695; 82,82)	21 (0,24)	34 (0,39)	38,09 (-9,79; 65,85)	24 (0,15)	36 (0,23)	33,25 (-15,00; 61,91)

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 12. Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV DS contre les hospitalisations toutes causes confondues et les évènements cardio-respiratoires graves potentiellement reliés à la grippe et les taux des évènements correspondants dans chacun des 2 groupes de vaccins de l'étude FIM 12

	2 années combinées		
	TIV HD N = 15 990 n (%)*	TIV DS N = 15 993 n (%)*	HD TIV vs. DS TIV N = 31 983 Evr % (IC95%)
Pneumonies	71 (4,44)	118 (7,38)	39,8 (19,3 ; 55,1)
Evènements cardio-respiratoires graves	428 (26,77)	520 (32,51)	17,7 (6,6 ; 27,4)
Hospitalisations toutes causes	1 530 (95,68)	1 643 (102,73)	6,9 (0,5 ; 12,8)
Autres évènements respiratoires	31 (1,94)	47 (2,94)	34,0 (-3,8 ; 58,1)
Grippe grave*	4 (0,25)	6 (0,38)	33,3 (-136,2 ; 81,2)
Insuffisance cardiaque congestive	57 (3,56)	75 (4,69)	24,0 (-7,2 ; 46,1)
Evènements cérébrovasculaires	72 (4,50)	77 (4,81)	6,5 (-28,9 ; 32,1)
Evènements artériels coronariens	121 (7,57)	124 (7,75)	2,4 (-25,3 ; 24,0)
Asthme/BPCO/évènements bronchiques	74 (4,63)	75 (4,69)	1,3 (-36,0 ; 28,4)

Ces résultats sont des résultats agrégés des données des 2 années de l'étude.

* Ces cas de grippe correspondent à des diagnostics de grippe sévère confirmée biologiquement en dehors du cadre de l'étude par un professionnel de santé.

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.1.2. Méta-analyse actualisée de Lee et al. 2023 (11)

La méta-analyse réalisée par Lee et al. a pour but de comparer les vaccins trivalents HD aux vaccins trivalent DS en matière d'efficacité, chez les personnes âgées de 65 ans et plus. La recherche documentaire s'arrêtait en mars 2020 et incluait uniquement des études de cohortes rétrospectives publiées entre 2015 et 2020. Cette méta-analyse a été mise à jour en août 2023 par l'ajout de six nouvelles études, en plus des 15 initiales, publiées jusqu'en avril 2023. La méta-analyse a porté sur 45 millions d'individus vaccinés dont plus de 29 millions ayant reçu un vaccin haute dose (TIV HD ou QIV HD) aux cours de 12 saisons grippales. Des analyses en sous-groupes par types d'études, catégories d'âges, souches circulantes et saisons avec (ou non) une correspondance entre le vaccin et les souches circulantes ont été réalisées.

L'efficacité du vaccin HD par rapport au vaccin DS sur la réduction de la grippe et de ses complications sévères issue de la méta-analyse Lee et al 2023 sont décrits dans le tableau ci-dessous.

Ces résultats sont mobilisés dans les analyses de sensibilité qui considèrent les épisodes d'hospitalisation potentiellement liés à la grippe et non dépendent du taux d'attaque (Approche 2).

Tableau 13 : Efficacité du vaccin HD par rapport au vaccin DS sur la réduction de la grippe et de ses complications sévères issue de la méta-analyse Lee et al 2023

Critères	Ensemble des saisons	
	EVr (IC 95%)	P
Syndrome grippal (cas de grippe probables et confirmés en laboratoire)	14,3 % (4,2 % ; 23,3 %)	0,007
Hospitalisation pour grippe (non confirmé en laboratoire)	11,2 % (7,4 % ; 14,8 %)	< 0,001
Hospitalisation pour pneumonie	27,8 % (12,5 % ; 40,5 %)	< 0,001
Hospitalisation pour grippe (non confirmé en laboratoire) ou pneumonie	14,4 % (6,8 % ; 20,6 %)	< 0,001
Hospitalisation pour évènement respiratoire	14,7 % (8,5 % ; 20,4 %)	< 0,001
Hospitalisation pour évènement cardio-vasculaire	12,8 % (10,2 % ; 15,3 %)	< 0,001
Hospitalisation pour évènement cardio-respiratoire	16,7 % (13,8 % ; 19,5 %)	< 0,001
Hospitalisation toutes causes	8,2 % (5,5 % ; 10,8 %)	< 0,001

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.2. Présentation de la méthodologie

4.2.1. Choix structurants

Tableau 14. Choix structurants de l'analyse de référence

Choix structurant envisagé	Description
Type d'analyse	☒ ACE ☒ ACU ☐ Autre choix
Perspective	☒ Collective ☐ Autre choix
Horizon temporel	☐ Vie entière ☒ Autre choix : compte tenu de la saisonnalité de la grippe et de la nécessité de vacciner chaque année, un horizon temporel de six mois a été pris en compte, avec un horizon vie entière pour les critères de santé principaux (AV et QALY)
Actualisation	☐ Taux identique sur les coûts et les résultats ☒ Autre choix reposant sur une argumentation explicite (appliqué seulement aux résultats, les coûts n'étant pas sujets à une actualisation car l'analyse se limite aux six mois de la saison grippale)
Population d'analyse	☒ Population de l'indication ☐ Autre choix reposant sur une argumentation explicite
Identification des stratégies à comparer	☒ Exhaustivité des stratégies médicalement pertinentes ☐ Non exhaustivité reposant sur une argumentation explicite
Méthode d'analyse de sensibilité	☒ Analyse déterministe ☒ Analyse probabiliste

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.2.2. Modélisation

4.2.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 15. Données démographiques France entière (Données de l'INSEE)

Groupe d'âge	Taille de la population
65 – 74 ans	7 619 295
75+ ans	7 106 175
Total	14 725 470

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.2.2.2. Population d'analyse

La population d'analyse est définie par le niveau de couverture vaccinale en France.

Tableau 16. Taux de couverture vaccinale (SPF)

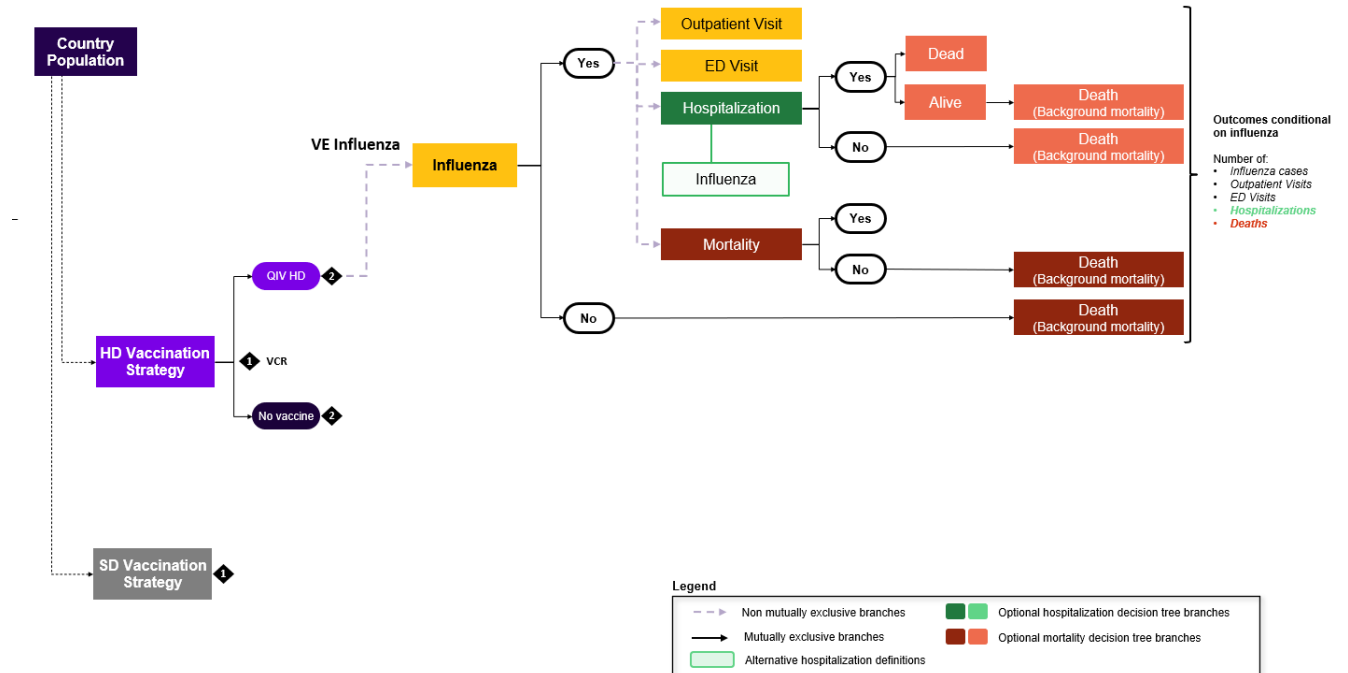
Groupe d'âge	Stratégie actuelle		Stratégie évaluée	
	Vaccin	Taux de couverture	Vaccin	Taux de couverture
65 – 74 ans	TIV DS	54,0 %	EFLUELDA	54,0 %
75+ ans	TIV DS	54,0 %	EFLUELDA	54,0 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.2.2.3. Structure du modèle

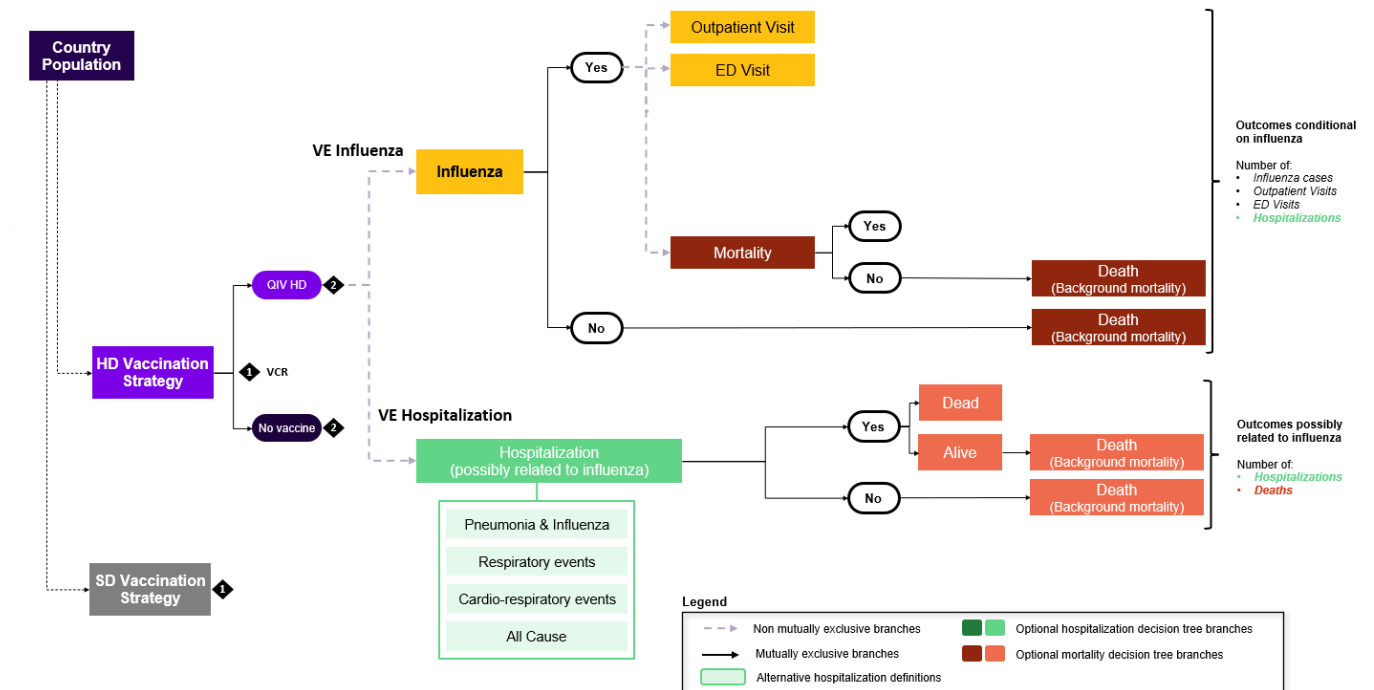
Type de modèle et états modélisés selon la définition de l'hospitalisation

Figure 1. Structure du modèle (Approche 1) retenue en analyse de référence



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Figure 2. Structure du modèle (Approche 2) testée en analyse de sensibilité



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Événements intercurrents du modèle

Sans objet.

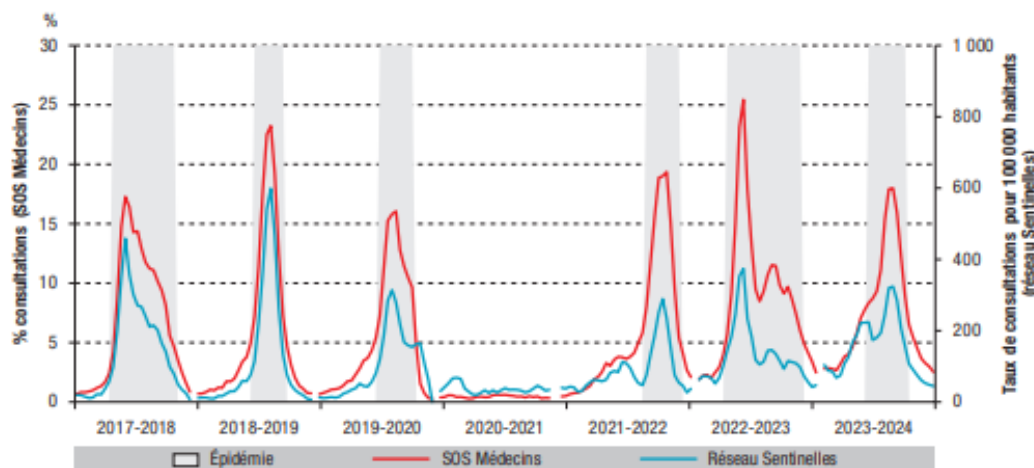
4.2.2.4. Estimation des nœuds de transition

Contexte épidémiologique

Le rapport de SPF souligne que « l'épidémie de grippe 2022-2023 s'est traduite par une sévérité marquée, proche de celle des épidémies de 2017-2018 et 2018-2019 », ce qui suggère un retour à une dynamique pré-pandémique.

Cette tendance a été confirmée par les données 2023-2024 de SPF. Le rapport de surveillance indique que « l'épidémie de grippe de la saison 2023-2024 a retrouvé une temporalité et une durée habituellement observées avant la pandémie de Covid-19 ». Si l'épidémie précédente a été marquée par un démarrage précoce, une durée particulièrement longue et une sévérité importante, l'épidémie grippale 2023-2024 a également marqué un retour à une temporalité classiquement observée avant la pandémie de Covid-19 ; tout en étant d'un niveau de sévérité de certaines épidémies observées pré COVID19.

Figure 3. Evolution hebdomadaire des taux de consultations pour syndrome grippal en France hexagonale de S40 à S15 pour les saisons 2017-18 à 2023-24 : pourcentage parmi les actes (SOS Médecins) et taux de consultations pour 100 000 habitants (réseau Sentinelles)



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.2.2.5. Estimation des probabilités associées aux événements

Tableau 17. Données cliniques et épidémiologiques

Paramètre	Valeur	Source
Taux d'attaque de la grippe parmi la population 65+ non vaccinée	7,2 %	Somes et al. 2018 (13)
Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe		Réseau Sentinelles (calculée à partir du nombre de cas de grippe vus en consultation)
65-74 ans	29,2 %*	
75+ ans	17,9 %*	
Taux d'hospitalisation		Etude FARDOGRIP
65-74 ans	86,4 / 100 000	(considérant l'excès d'hospitalisation pour causes respiratoires attribuables à la grippe)
75+ ans	300 / 100 000	
Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe		Etude FARDOGRIP
65-74 ans	0,36 %*	
75+ ans	2,46 %*	
Taux de couverture projeté	54,0 %	SPF
EVr de EFLUELDA comparé à TIV DS	24,2 %	DiazGranados et al. 2014 (15)
EV de TIV DS	50,0 %	Govaert et al. 1994 (14)

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

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 18. Cas de grippe estimés par saison grippales

Saison	Taux d'attaque d'une population non vaccinée	Taux d'attaque d'une population vaccinée*	Cas de grippe estimés (population vaccinée)	
			65 – 74 ans	75+ ans
2014/15	7,2 %	5,2 %	310 832	318 222
2015/16			325 130	322 261
2016/17			341 083	323 720
2017/18			356 214	323 905
2018/19			369 372	325 930

* Population vaccinée avec un vaccin grippal dose standard. Efficacité du vaccin= 50,0% et taux de couverture historique= 50,0%

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe

Tableau 19 : Calcul de la probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe

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

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe

Tableau 20. Calcul de la probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe (56)

Saison	Cas de grippe estimés		Excès de décès attribuables à la grippe		Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe	
	65 – 74 ans	75 + ans	65 – 74 ans	75 + ans	65 – 74 ans	75 + ans
2010/11	268 043	301 109	1 060	1 316	0,40 %	0,44 %
2011/12	269 952	306 078	918	12 426	0,34 %	4,06 %
2012/13	281 937	310 589	1 541	10 029	0,55 %	3,23 %
2013/14	296 078	314 226	117	0	0,04 %	0,00 %
2014/15	310 832	318 222	1 558	14 581	0,50 %	4,58 %
Moyenne					0,36 %	2,46 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Probabilité d'hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe

Le modèle propose deux approches distinctes de modélisation qui permettent d'estimer l'impact de la vaccination sur les hospitalisations, de l'approche la plus conservatrice qui prend en compte les hospitalisations ayant pour origine un cas de grippe (Approche 1), à l'approche plus large qui tient également compte des hospitalisations liées à des événements graves potentiellement liés à la grippe tels que les événements respiratoires ou cardio-respiratoires (Approche 2).

L'approche retenue permet d'estimer les taux d'hospitalisation liés à la grippe en prenant en compte plusieurs paramètres épidémiologiques et en évaluant l'impact des différentes stratégies vaccinales. Cette estimation repose sur l'étude FARDOGRIP, qui rapporte des taux d'hospitalisation de 86,4 pour 100 000 personnes dans la population générale chez les 65-74 ans et de 300 pour 100 000 chez les 75 ans et plus. Ces taux étant observés dans une population partiellement

vaccinée, ils doivent être ajustés pour estimer les hospitalisations dans une population théoriquement non vaccinée. Pour cela, le taux d'hospitalisation obtenu dans la population générale est corrigé pour tenir compte de l'efficacité vaccinale du vaccin QIV DS et du taux de couverture vaccinale observée au moment de l'étude chez les 65 et plus :

$$\text{Taux corrigé} = \frac{\text{Taux observé}}{1 - (\text{couverture vaccinale observée} \times \text{efficacité du vaccin utilisé})}$$

La CV au moment de l'étude était de 54 % (basé sur le taux de CV moyen observé chez les 65+ durant la période d'étude de FARDOGRIP où les vaccins QIV DS et HD étaient utilisés), l'efficacité en vie réelle du vaccin QIV DS contre les hospitalisations liées à la grippe est estimée à 29,33 % selon Chit et al. Puis les taux dans la population générale sont convertis en probabilités conditionnelles à un cas en corrigeant par le taux d'attaque dans la population non vaccinée.

Tableau 21. Calcul des taux d'hospitalisation attribuables à la grippe (56)

Saison	Population française		Hospitalisations attribuables à la grippe		Taux d'hospitalisation (p100 000)	
	65 – 74 ans	75 + ans	65 – 74 ans	75 + ans	65 – 74 ans	75 + ans
2017/18	6 596 553	5 998 243	7 068	20 330	107,1	338,9
2016/17	6 316 347	5 994 816	6 801	31 378	107,7	523,4
2015/16	6 020 924	5 967 792	4 364	8 103	72,5	135,8
2014/15	5 756 156	5 892 998	6 087	25 849	105,7	438,6
2013/14	5 482 919	5 819 006	2 126	3 666	38,8	63,0
Moyenne	6 034 580	5 934 571	6 080	21 415	86,4	300,0

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Impact de la vaccination

Tableau 22. Paramètres d'efficacité pour TIV DS

Paramètre	Valeur	Source
Taux de couverture vaccinale (saison 2023-2024)	54,0 %	SPF
Efficacité de TIV DS contre les cas de grippe	50,0 %	Govaert et al. 1994 (14)
Efficacité relative de TIV HD vs TIV DS	24,2 %	DiazGranados et al. 2014 (15)

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Mortalité générale (toutes causes confondues) – données INSEE

Tableau 23 : Mortalité générale toutes causes confondues

Groupe d'âge	Probabilité de décès (mortalité toutes causes)
65 - 74 ans	1,23 %
75 ans et plus	3,85 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.2.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 24. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	AS
Popula- tion	La sous-populations des individus âgés de 60 à 64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée a été assimilée dans la population des 65 ans et plus. La stratification de la population en groupes à risque/non à risques de développer des complications liées à la grippe n'est pas considérée.	Les individus âgés de 60 à 64 ans à risque de grippe sévère ou compliquée représentent une part négligeable de la population cible. De plus, les données cliniques pour ce sous-groupe, indiquent une efficacité clinique équivalente à celle des 65 ans et plus. Ainsi, il a été fait le choix d'assimiler cette sous-populations dans la population des 65+ étant donné du nombre limité de données disponible pour cette sous-population L'ensemble de la population âgée de 65 ans et plus est considérée comme étant à risque de développer des complications liées à la grippe.	-
Dyna- mique de l'infection	Le modèle statique utilisé suppose une force de l'infection constante.	Compte tenu, des faibles taux de couvertures observés en France et des recommandations vaccinales grippe françaises visant à protéger les sujets les plus à risque, il n'est pas attendu de protection collective significative.	-
Saison grippale	Le modèle suppose qu'une saison grippale dure six mois et que l'ensemble des événements modélisés surviennent au cours d'une seule saison. Les décès pour cause de grippe surviennent en milieu de saison.	La durée de la saison grippale est définie dans l'étude FIM 12.	Des durées de trois et 12 mois ont été testées.
Saison grippale	Le modèle simule une seule saison épidémique qui est supposée être représentative.	L'épidémiologie des saisons grippales est variable et imprévisible. Une moyenne des données épidémiologiques de 5 saisons a été utilisée à chaque fois que possible.	-
Taux de CV	Le taux de couverture vaccinale est supposé être similaire dans les groupes 65 - 74 ans et 75 ans et plus.	Les données de SPF ne fournissent qu'un unique taux de couverture parmi les 65 ans et plus.	-
Efficacité vaccinale	L'efficacité pour le vaccin grippal à DS est basée sur la publication de Govaert et al. sans préciser si elle s'applique aux souches A et/ou B. Le modèle considère donc que l'efficacité issue de la publication s'applique aux deux souches.	Govaert et al. 1994 (14)	EV alternative de 35 % testée pour TIV DS (Bonmarin et al. 2015) .

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	AS
Efficacité contre évènements CR potentiellement liées à la grippe	N'est pas utilisée dans l'analyse de référence.	Approche classique et conservatrice retenue en analyse de référence	Hospitalisations pour causes respiratoires et cardio-respiratoires potentiellement liées à la grippe sont testées.
Consultations médicales et hospitalisations	Les hospitalisations et consultations médicales sont considérées dans le modèle comme étant non mutuellement exclusives.	Les personnes peuvent à la fois consulter leur médecin généraliste et être admis à l'hôpital	-
Passages aux urgences pour cas de grippe	Les passages aux urgences pour cas de grippe ne sont pas considérés dans le modèle.	Les passages aux urgences n'ont pas été considérés du fait du manque de données concernant ce paramètre. Choix conservateur.	-
Effets indésirables liés à la vaccination	Les effets indésirables liés à la vaccination grippale ne sont pas pris en compte dans le modèle.	Le profil de tolérance des vaccins grippaux est bon. EFLUELDA® a démontré un profil de tolérance similaire à celui des vaccins grippaux à dose standard.	

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 25. Scores d'utilité retenus dans le modèle

Événement	Valeur d'utilité	Erreur standard	Référence
Utilités pour la population âgée de 65 ans et plus			Gautier et al. (24)
65 – 74 ans (Homme)	0,915	0,128	
65 – 74 ans (Femme)	0,889	0,161	
75 ans et plus (Homme)	0,883	0,163	
75 ans et plus (Femme)	0,830	0,211	
Ratio Homme/Femme			INSEE 2024
65 – 74 ans	46,3 %	-	
75 ans et plus	40,2 %	-	
Perte d'utilité associée à cas de grippe considérée comme durant 7 jours (Mao et al.)	0,208	Non disponible	Mao et al. (23)
Perte de QALY associée à un épisode de grippe	65-74 ans : 0,0133 75+ : 0,0123	Non disponible	Calculé

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 26. Synthèse des hypothèses spécifiques à la qualité de vie

Libellé	Hypothèse	Justification/référence
Années de vie perdues suite à un décès lié à la grippe	Le modèle considère que les décès liés à la grippe surviennent en milieu de saison grippale	Hypothèse standard
Durée d'un cas de grippe	Une durée moyenne de 7 jours est admise pour un cas de grippe	Mao et al. (23)
Utilités post-cas de grippe	Non considérées	Approche conservatrice
Perte de QALY : hospitalisation	La perte de QALY associée à une hospitalisation est indépendante de la définition d'hospitalisation retenue	Absence de données spécifiques

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.3.1. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 27. Coûts unitaires des ressources

Ressource	Coût/tarif unitaire en €2024	Référence	Description/remarque
Vaccination			
Acquisition			
TIV DS	12,77 €	BdM_IT	PPTTC des vaccins Influvac Tetra® et VaxigripTetra® au 13/06/2024 + Honoraire de dispensation (1,02 €)
EFLUELDA	■ €	Coût sollicité	PPTTC + honoraire de dispensation (1,02 €)
Administration			
Pharmacien	7,50 €	Ameli.fr	Honoraire de vaccination antigrippale TTC en officine (France métropolitaine).
Médecin	35,55 €	Ameli.fr	Coût moyen d'une consultation chez un médecin généraliste tout acte pondéré par l'activité rapportée par l'Assurance Maladie et tenant compte des honoraires
Infirmier	13,45 €	Ameli.fr	Tarification : 2,4xAMI + 1MAU + 1IFD + 5,1 IK
Coût moyen d'administration	18,83 €		Hypothèse de répartition homogène de l'administration du vaccin entre les professionnels de santé
Suivi de la maladie			
Consultation médecin généraliste	35,55 €	Ameli.fr	
Hospitalisation			
Hospitalisation	3331,97 €, 2024	ENC2022/T2A2024	Coût moyen d'hospitalisation pour grippe (DP), valorisation perspective collective, séjours MCO

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.3.2. Validation

Validation interne

Tableau 28. Description des paramètres testés pour la validation interne du modèle

Paramètre	Modélisation	Valeur calculée	Hypothèse utilisée
Nombre de cas issus du taux d'attaque (7,2 %)	1 060 234	$14\,725\,470 \times 0,072 = 1\,060\,234$	La CV a été paramétrée à 0 % afin de valider sur une population non vaccinée, le nombre de cas de grippe
Consultations pour cas de grippe	251 816	$(7\,619\,295 \times 0,072 \times 0,292) + (7\,106\,175 \times 0,072 \times 0,179) = 251\,772$	Le taux de CV a été paramétré à 0 % pour les deux vaccins (DS et HD), afin de simuler et valider une population non vaccinée, le nombre de consultations. Le calcul est effectué par sous-groupe étant donné que le taux de consultation diffère entre les sous-groupes
Hospitalisations	27 902	$(7\,619\,295 \times 0,000864) + (7\,106\,175 \times 0,003) = 27\,902$	Le taux de CV a été paramétré à 0% pour les deux vaccins (DS et HD), afin de simuler et valider une population non vaccinée, le nombre d'hospitalisations. Le calcul est effectué par sous-groupe étant donné que le taux d'hospitalisation diffère entre les sous-groupes
Mortalité	392 931	Décès conditionnels à un cas de grippe : $(7\,619\,295 \times 0,072 \times 0,0036) + (7\,106\,175 \times 0,0072 \times 0,0246)$ Décès dans la population générale : $(0,0129 \times (7\,619\,295 - 1\,975)) + (0,0395 \times (7\,106\,175 - 12\,586))$ Total : 393 022	Le taux de CV a été paramétré à 0% pour les deux vaccins (DS et HD), afin de simuler et valider une population non vaccinée, le nombre de décès. Le calcul est effectué par sous-groupe étant donné que la mortalité diffère entre les sous-groupes. Pour le calcul des décès dans la population générale, les décès conditionnels à un cas de grippe sont déduits de la population totale.
EV du DS	50%	$1\,060\,234 / 530\,117 = 1,99$ soit 50 % d'EV	Avec un taux de CV à 100 % pour le vaccin standard dose, le nombre de cas de grippe est de 530 117. Ce qui correspond bien à une réduction de 50 % des cas (1 060 234 cas avec un taux d'attaque à 7,2 %)
EVr de EFLUELDA	24,2 %	$1 - (401\,829 / 530\,117) = 24,2 \%$	Avec un taux de CV à 100 % pour deux vaccins (DS et HD), le nombre de cas de grippe est de 530 117 pour le bras DS et 401 829 pour le bras HD. Ce qui correspond à une EVr de 24,2 % pour EFLUELDA

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Validation externe

Tableau 29. Comparaison des données de la littérature et des résultats simulés par le modèle

Evènements	Littérature		AR
	Estimations (IC)	Source	Simulation du scénario TIV DS
Consultations	Moyenne des dernières années disponibles* 147 254 (min : 50 950 – max : 309 087) Moyenne des années utilisées dans la modélisation (saisons 2014/15 à 2018/19) : 186 925 (min : 110 588 – max : 309 087) Moyenne saison 2022/23 et 2023/24 : 181 786 (min : 160 655 – max : 202 917)	Santé Publique France Bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022 (64) Santé Publique France Surveillance de la grippe en France, saison 2022-2023 Santé Publique France Surveillance de la grippe en France, saison 2023-2024	183 826
Hospitalisations	18 251 (8,101 - 29,365)	Pivette et al. 2020 (65)	23 868
Décès	Moyenne des dernières années disponibles 10 358 (min : 4 346 – max : 14 018) Moyenne des années utilisées dans la modélisation (saisons 2014/15 à 2018/19) : 8 748 (min : 4 346 – max : 14 018) Les bilans des saisons 2022/2023 et 2023/2024 ne contiennent pas les données permettant de réaliser la validation externe.	Santé Publique France Bilan des données de surveillance des épidémies de 2011-2012 à 2021-2022 (64)	10 630

*incluant les années Covid – En excluant les années Covid, la moyenne est de 184 657 consultations.

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Validation croisée

Tableau 30. Synthèse de la validation croisée

	Raviotta et al.	Raviotta et al.	France et al.	France et al.	Rumi and al.	Analyse de référence
Pays	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis	Etats-Unis	Italie	France
Stratégie comparée	TIV HD QIV DS	TIV HD TIV DS	TIV HD QIV DS	TIV HD TIV DS	QIV HD aQIV	TIV HD TIV DS
Perspective payeur	Sociétale	Sociétale	Sociétale	Sociétale	Assurance Maladie	Collective
Horizon temporel	1 saison grippale (10 mois)	1 saison grippale (10 mois)	5 ans	5 ans	1 an	1 saison grippale (6 mois)
Année de valorisation des coûts	2014	2014	2016	2016	2019	2024
Δ coûts	4,85 €	6,36 €	-26,10 €	-60,30 €	-3,92 €	9,42 €
Δ QALY	0,000300	0,000200	0,0023	0,0033	0,0013	0,0005
RDCR €/QALY	23 411 €	31 800 €	Dominant	Dominant	Dominant	17 533 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.4. Analyse de l'incertitude

4.4.1. Analyse de sensibilité en scénario

Scénarios évaluant l'impact de la définition d'hospitalisation et de l'approche

Tableau 31. Scénarios évaluant l'impact de la définition d'hospitalisation et de l'approche

Scé- na- rio	Hospitalisation				EFLUELDA : EVr (cas de grippe)		EFLUELDA : EVr (hospitalisation)	
	Ap- proche	Définition	Valeur (p100,000)	Source	Valeur	Source	Valeur	Source
AR	1	Excès d'hospi- talisation respi- ratoire attribuables à la grippe	65-74 ans : 86,4 75+ ans : 300	FARDO GRIP	24,2 %	DiazGra- nados et al. 2014	-	-
A1	2	Grippe (ex- cluant les pneu- monies)	65-74 ans : 26,5 75+ ans : 134,5	Pivette et al. 2020**	24,2 %		11,2 %	Lee et al. 2023
A2	2	Respiratoire	65-74 ans : 358,1 75+ ans : 1081,6	PMSI*	24,2 %		14,7 %	Lee et al. 2023
A3	2	Cardio-respira- toire	65-74 ans : 1 332,4 75+ ans : 3 041,0	PMSI*	24,2 %		16,7 %	Lee et al. 2023
A4	2	Toutes causes	65-74 ans : 14 935,5 75+ ans : 13 104,9	PMSI*	24,2 %		8,2 %	

* Incidence moyenne sur 5 saisons grippales (2013/14 de 2017/18) ; ** Incidence moyenne sur 4 saisons grippales (2012/13 de 2016/17)

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénarios évaluant des valeurs alternatives d'efficacité vaccinale (TIV DS et EFLUELDA)

Tableau 32. Scénarios évaluant l'impact de l'efficacité vaccinale pour TIV DS

Scénario	TIV DS : EV (cas de grippe)		EFLUELDA : EVr (cas de grippe)	
	Valeur	Source	Valeur	Source
AR	50,0 %	Govaert et al. 2014	24,2 %	DiazGranados et al. 2014
B1	50,0 %	Govaert et al. 2014	14,3 %	Lee et al. 2023
B2	35,0 %	Bonmarin et al. 2015	24,2 %	DiazGranados et al. 2014
B3	50,0 %	Govaert et al. 2014	23,3 %	DRIVEN
B4	50,0 %	Govaert et al. 2014	64,4 %	DANFLU
B5	30,0 %	Hypothèse	24,2 %	DiazGranados et al. 2014

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario alternatif B1 : Efficacité vaccinale relative de EFLUELDA

Ce scénario teste la valeur alternative de Lee et al. (14,3 %), le reste des paramètres étant similaire à ceux de l'AR.

Scénario alternatif B2 : Efficacité vaccinale de TIV DS

Ce scénario teste une valeur alternative d'efficacité vaccinale pour TIV DS de 35,0 % basée sur une publication de SPF (Bonmarin et al. 2015).

Scénario alternatif B3 : Efficacité vaccinale relative de EFLUELDA

Ce scénario teste la valeur alternative de l'étude en vie réelle DRIVEN (EVr de HD vs. DS de 23,29 %), le reste des paramètres étant similaire à ceux de l'analyse de référence.

Scénario alternatif B4 : Efficacité vaccinale relative de EFLUELDA

Ce scénario teste la valeur alternative de l'étude européenne contrôlée, randomisée DANFLU, concernant l'efficacité vaccinale relative de QIV HD contre QIV DS sur les cas de grippe (EVr de HD vs. DS de 64,4 %), le reste des paramètres étant similaire à ceux de l'analyse de référence.

Scénario alternatif B5 : Scénario d'échappement

Ce scénario teste une valeur alternative d'EV pour TIV DS de 30,0 % basée sur une hypothèse d'échappement vaccinale. Ce scénario permet ainsi d'étudier l'impact de EFLUELDA tout en considérant une valeur d'efficacité en vie réelle issue d'une source française pour le comparateur.

Scénario alternatif C1 : Utilisation d'autres données pour les normes d'utilité de la population Française

Ce scénario teste l'utilisation des valeurs rapportées par l'étude de Szende et al. 2014 en EQ-5D selon la méthode TTO.

Scénario alternatif C2 : Utilisation d'autres données pour documenter les scores d'utilité liés à un cas de grippe et le score de désutilité lié à une hospitalisation pour grippe

Ce scénario teste l'utilisation des valeurs rapportées par l'étude de Turner et al. et de Baguelin et al.

Scénario alternatif E1 : Valorisation d'un coût moyen d'une hospitalisation pour grippe à l'aide de l'étude FARDOGRIP

Ce scénario teste l'utilisation des valeurs rapportées par l'étude FARDOGRIP en perspective collective chez les patients de 65 ans et plus pour des séjours en MCO et SSR. Le coût d'une hospitalisation est considéré à 7 303,70 € en €2024. Scénarios multivariés testant les paramètres des saison grippales

Scénario alternatif F1 et F2 : Analyses de sensibilité multivariées en scénario pour lequel le bénéfice de la vaccination serait le moins important (F1) et pour lequel le bénéfice de la vaccination serait le plus important (F2)

Tableau 33. Scénarios multivariés testant les paramètres des saison grippales

Scé- na- rio	Taux d'attaque d'une popula- tion non vacci- née		Probabilité de consul- tation médicale condi- tionnelle à un cas de grippe		Probabilités d'hospi- talisations liées à un cas de grippe (p100 000)		CV		Evr de HD vs. DS	
	Va- leur	Source	Valeur	Source	Valeur	Source	Va- leur	Source	Va- leur	Source
AR	7,2 %	Somes et al.	Moyenne des saisons 2014/2015 à 2018/2019 : 65-74 ans : 29,2% 75+ : 17,9 %	Calcul	Moyenne des saisons 2013/2014 à 2017/2018 : 65-74 ans : 86,4 75+ : 300	Calcul	54,0 %	SPF (Saison 2023- 2024)	24,2 %	DiazGra- nados et al.
F1	5,0 %	OMS	Saison 2015- 2016 : 65-74 ans : 20,1% 75+ : 8,3 %	Calcul	Saison 2013- 2014 : 65-74 ans : 38,8 75+ : 63,0	Calcul	30,0 %	SPF (chiffres vaccina- tion COVID- 19)	9,2 %	Borne basse de l'IC 95 %
F2	10,0 %	OMS	Saison 2014- 2015 : 65-74 ans : 48,0 % 75+ : 34,0 %	Calcul	Saison 2016- 2017 : 65-74 ans : 107,7 75+ : 523,4	Calcul	75,0 %	OMS (objectif de cou- verture vaccinal)	36,5 %	Borne haute de l'IC 95 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario incluant FLUAD

Compte tenu de sa possible commercialisation une analyse de sensibilité est conduite :

- supposant une efficacité vaccinale équivalente aux vaccins DS ;
- supposant un prix équivalent au prix européen le plus bas pour la forme quadrivalente.

4.4.2. Analyse de sensibilité déterministe (ASD)

Tableau 34. Analyse de sensibilité déterministe

Paramètre	AR	Borne basse	Borne haute	Source/justification
Taux d'actualisation				
Résultats	2,5 %	0 %	4 %	Hypothèse
Taux d'attaque grippale				
65 - 74 ans	7,2 %	5,0 %	10,0 %	Bornes : l'OMS estime le taux annuel mondial d'attaque grippale chez l'adulte entre 5 % et 10 %.
75+ ans	7,2 %	5,0 %	10,0 %	
Efficacité des vaccins TIV DS contre les cas de grippe				
Efficacité du vaccin contre la souche A				IC 95 % de Govaert et al. 1994
65 - 74 ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	
75+ ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	
Efficacité du vaccin contre la souche B				
65 - 74 ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	
75+ ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	
Efficacité relative de EFLUELDA vs TIV DS				
Tous âges	24,2 %	9,7 %	36,5 %	IC95 % de FIM 12
Consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe				
65 - 74 ans	29,2 %	23,3 %	35,0 %	Hypothèse : ± 20 %
75+ ans	17,9 %	14,3 %	21,5 %	
Hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe				
65 - 74 ans	86,4	69,12	103,68	Hypothèse : ± 20 %
75+ ans	300	240	360	
Coût des hospitalisations				
65 - 74 ans	3 331,97 €	5 042,96 €	7 564,44 €	Hypothèse : ± 20 %
75+ ans	3 331,97 €	5 042,96 €	7 564,44 €	
Mortalité				
Mortalité conditionnelle à un cas de grippe				Hypothèse : ± 20 %
65 - 74 ans	0,36 %	0,29 %	0,4 %	
75+ ans	2,46 %	2,0 %	3,0 %	
Utilités				

Paramètre	AR	Borne basse	Borne haute	Source/justification
Estimations de l'utilité de la population générale - Hommes				IC issus à partir des écarts-types issus de Gautier et al.
65 - 74 ans	0,915	0,732	1	
75+ ans	0,883	0,706	1	
Estimations de l'utilité de la population générale - Femmes				
65 - 74 ans	0,889	0,711	1	
75+ ans	0,830	0,664	1	
Utilité par évènement de grippe				Mao et al.
Tous âges	0,208	0,166	0,250	Hypothèse : ± 20 %
Durée moyenne de la grippe (jours)				Hypothèse
Tous âges	6,0	4,0	12,0	
Durée moyenne de la saison grippale (années)				Hypothèse
Tous âges	0,50	0,30	1,00	

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.4.3. Analyse de sensibilité probabiliste (ASP)

Tableau 35. Analyse de sensibilité probabiliste

Paramètre	AR	Min	Max	Ecart- type	Paramètres		Loi de probabilité
					α	β	
Taux d'attaque grippal							
65 - 74 ans	7,2 %	5,0 %	10,0 %	1,3 %	-	-	Uniforme
75+ ans	7,2 %	5,0 %	10,0 %	1,3 %	-	-	Uniforme
Efficacité du vaccin TIV DS contre les cas de grippe							
Efficacité du vaccin contre la souche A							
65 - 74 ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	6,6 %	-0,69	0,13	Log-normale
75+ ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	6,6 %	-0,69	0,13	Log-normale
Efficacité du vaccin contre la souche B							
65 - 74 ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	6,6 %	-0,69	0,13	Log-normale
75+ ans	50,0 %	39,0 %	65,0 %	6,6 %	-0,69	0,13	Log-normale
Efficacité relative des vaccins EFLUELDA vs. TIV DS							
Tous âges	24,2 %	9,7 %	36,5 %	6,8 %	-1,42	0,34	Log-normale
Consultation médicale pour cas de grippe							

Paramètre	AR	Min	Max	Ecart-type	Paramètres		Loi de probabilité
					α	β	
65 - 74 ans	29,2 %	23,3 %	35,0 %	2,98 %	61,46	0,00	Beta
75+ ans	17,9 %	14,3 %	21,5 %	1,83 %	61,46	0,00	Beta
Hospitalisations (p100 000)							
65 - 74 ans	86,4	69,12	103,68	0,000088	95,95	110 960,33	Beta
75+ ans	300,0	240,00	360,00	0,000306	95,75	31 819,38	Beta
Coûts							
Coût des hospitalisations							
65 - 74 ans	3 331,97 €	2 665,57 €	3 998,36 €	340,00 €	96,04	34,69	Gamma
75+ ans	3 331,97 €	2 665,57 €	3 998,36 €	340,00 €	96,04	34,69	Gamma
Coût des vaccins							
TIV DS	12,77 €	10,22 €	15,32 €	1,30 €	96,04	0,13	Gamma
Mortalité							
Probabilité de décès en cas d'infection grippale							
65 - 74 ans	0,30 %	0,3 %	0,4 %	0,0 %	61,24	16 949,45	Beta
75+ ans	2,47 %	2,0 %	3 0 %	0,3 %	59,93	2 376,12	Beta
Utilité							
Estimations de l'utilité de la population générale - Hommes							
65 - 74 ans	0,915	0,732	1	0,051	37,34	5,68	Beta
75+ ans	0,883	0,7064	16	0,094	14,62	4,44	Beta
Estimations de l'utilité de la population générale - Femmes							
65 - 74 ans	0,889	0,7112	1	0,092	15,37	4,56	Beta
75+ ans	0,830	0,664	0,996	0,107	11,96	4,72	Beta
Utilité par cas de grippe							
Tous âges	0,208	0,1664	0,2496	0,021	75,85	288,82	Beta
Durée moyenne de la grippe (jours)							
Tous âges	7,0	4,0	12,0	2,0	8,64	0,69	Gamma
Durée moyenne de la saison grippale (années)							
Tous âges	0,50	0,30	1,00	0,18	7,84	0,06	Gamma

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.5. Présentation des résultats

4.5.1. Résultats désagrégés (analyse de référence)

4.5.1.1. Critères principaux de santé

Tableau 36. Résultats en QALY et années de vie gagnées - population totale*

	AV	QALY	Δ AV	ΔQALY
TIV DS	164 876 476	142 254 826		
EFLUELDA	164 884 654	142 262 694	8 177	7 868

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 37. Résultats en QALY et années de vie gagnées - par personne

	AV	QALY	Δ AV	ΔQALY
TIV DS	11,1967	9,6605		
EFLUELDA	11,1972	9,6610	0,00056	0,00053

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.5.1.2. Autres résultats cliniques

Tableau 38. Résultats cliniquement importants simulés par le modèle – population totale

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Cas de grippe [saison de grippe]	704 695	773 971	- 69 276
Consultations médicales pour cas de grippe [saison de grippe]	167 372	183 826	- 16 454
Nombre d'hospitalisations à l'issue de la modélisation			
Excès d'hospitalisations respiratoire attribuables à la grippe [saison de grippe]	21 732	23 868	- 2 136
Nombre de personnes décédées à l'issue de la modélisation			
Mortalité toutes causes confondues [année de saison grippe]	377 030	377 948	- 918
Mortalité liée à la grippe [saison de grippe]	9 678	10 630	- 951
Mortalité générale [année de saison grippe]	367 352	367 319	33

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.5.1.3. Résultats sur les coûts

Tableau 39. Coûts par poste – population totale

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Coûts totaux	478 015 800 €	337 339 389 €	140 676 411 €
Coûts du vaccin	██████ €	101 543 896 €	██████ €
Coûts d'administration du vaccin	149 731 524 €	149 731 524 €	0 €
Coûts des consultations médicales	5 950 081 €	6 535 009 €	- 584 928 €
Coûts des hospitalisations	██████ €	79 528 960 €	██████ €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 40. Coûts par poste - par personne

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Coûts totaux	32,46 €	22,91 €	9,55 €
Coûts du vaccin	██████ €	6,90 €	██████ €
Coûts d'administration du vaccin	10,17 €	10,17 €	0,00 €
Coûts des consultations médicales pour cas de grippe	0,40 €	0,44 €	- 0,04 €
Coûts des hospitalisations	██████ €	5,40 €	██████ €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.5.2. Résultats de l'analyse coût-résultat

4.5.2.1. Résultats de l'analyse de référence

Tableau 41. Résultats de l'analyse de référence

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TIV DS	22,91 €	11,20	9,66	-	-	-	-	-
EFLUELDA	32,46 €	11,20	9,66	9,55 €	0,00055	0,00053	17 203 €	17 880 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.5.2.2. Résultats de l'analyse de référence en sous-population

Sous-population de personnes âgées entre 65 et 74 ans

Tableau 42. Résultats en QALY et années de vie gagnées - par personne (65-74 ans)

	AV	QALY	Δ AV	ΔQALY
TIV DS	14,1810	12,3388		
EFLUELDA	14,1812	12,3391	0,00024	0,00027

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 43 : Coûts par poste – par personne (65-74 ans)

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Coûts totaux	29,88 €	20,07 €	9,81 €
Coûts du vaccin	■ €	6,90 €	■ €
Coûts d'administration du vaccin	10,17 €	10,17 €	0,00 €
Coûts des consultations médicales pour cas de grippe	0,50 €	0,55 €	-0,05 €
Coûts des hospitalisations	■ €	2,46 €	■ €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 44. Résultats de l'analyse de référence, sous-population (65-74 ans)

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TIV DS	20,07 €	14,18	12,34	-	-	-	-	-
EFLUELDA	29,88 €	14,18	12,34	9,81 €	0,00024	0,00027	41 559 €	36 630 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Sous-population de personnes âgées de 75 ans et plus

Tableau 45. Résultats en QALY et années de vie gagnées - par personne (75 ans et plus)

	AV	QALY	Δ AV	ΔQALY
TIV DS	7,9969	6,7887	-	-
EFLUELDA	7,9978	6,7895	0,00090	0,00082

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 46. Coûts par poste - par personne (75 ans et plus)

	EFLUELDA	TIV DS	Différence
Coûts totaux	35,23 €	25,95 €	9,28 €
Coûts du vaccin	■ €	6,90 €	■ €
Coûts d'administration du vaccin	10,17 €	10,17 €	0,00 €
Coûts des consultations médicales	0,31 €	0,34 €	-0,03 €
Coûts des hospitalisations	■ €	8,55 €	■ €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 47. Résultats de l'analyse de référence, sous-population (75 ans et plus)

	Coûts	AV	QALY	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
TIV DS	25,95 €	8,00	6,79	-	-	-	-	-
EFLUELDA	35,23 €	8,00	6,79	9,28 €	0,00090	0,00082	10 339 €	11 317 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

4.6. Exploration de l'incertitude

4.6.1. Incertitude relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Scénarios sur l'approche et définition des hospitalisations

Tableau 48. Résultats différentiels en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA comparé à TIV DS – population totale (scénarios sur l'approche et définition des hospitalisations)

Analyse	AR	A1	A2	A3	A4
Hospitalisation (définition)	Excès d'hospitalisation respiratoire attribuable à la grippe	Grippe	Respiratoire	Cardiorespiratoire	Toutes causes
Hospitalisation (approche)	Approche 1	Approche 2	Approche 2	Approche 2	Approche 2
Résultats cliniquement importants					
Cas de grippe	- 69 276	- 69 276	- 69 276	- 69 276	- 69 276
Consultation médicale pour cas de grippe	- 16 454	- 16 454	- 16 454	- 16 454	- 16 454
Nombre d'hospitalisation à l'issue de la modélisation	- 2 136	- 580	- 5 591	- 18 328	- 89 853
Mortalité toutes causes confondues	- 918	- 918	- 918	- 918	- 918
Résultats en QALY et années de vie gagnées					
QALY	7 868	7 868	7 868	7 868	7 868
AV	8 177	8 177	8 177	8 177	8 177
Coûts par poste					
Coûts totaux	140 676 411 €	145 862 771 €	129 166 879 €	86 726 926 €	-151 591 523 €
Coûts de consultation	- 584 928 €	- 584 928 €	- 584 928 €	- 584 928 €	- 584 928 €
Coûts d'hospitalisation	-7 118 387 €	-1 932 027 €	-18 627 919 €	-61 067 872 €	-299 386 321 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 49. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur l’approche et définition des hospitalisations)

	Hospitalisation (définition)	Hospitalisation (approche)	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
AR	Excès d'hospitalisation respiratoire attribuable à la grippe	1	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203 €	17 880 €	-
A1	Grippe	2	9,91 €	0,00056	0,00053	17 838 €	18 539 €	3.7%
A2	Respiratoire	2	8,77 €	0,00056	0,00053	15 796 €	16 417 €	-8.2%
A3	Cardiorespiratoire	2	5,89 €	0,00056	0,00053	10 606 €	11 023 €	-38.4%
A4	Toutes causes	2	-10,29 €	0,00056	0,00053	Dominant	Dominant	-

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénarios sur les paramètres d'efficacité des vaccins

Tableau 50. Résultats différentiels en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA® comparé à TIV DS – population totale (scénarii sur les paramètres d'efficacité des vaccins)

Analyse	AR	B1	B2	B3	B4	B5
Paramètre modifié dans le scénario						
EVr de EFLUELDA (cas de grippe)	24,2 %	14,3 %	24,2 %	23,29 %	64,4 %	24,2 %
EV de TIV DS (cas de grippe)	50,0 %	50,0 %	35,0 %	50,0 %	50,0 %	30,0 %
Résultats cliniquement importants						
Cas de grippe	- 69 276	- 40 936	- 90 058	- 66 671	- 184 353	- 96 986
Consultation médicale	- 16 454	- 9 723	- 21 390	- 15 835	- 43 786	- 23 035
Nombre d'hospitalisation à l'issue de la modélisation	- 2 136	- 1 262	- 2 777	- 2 056	- 5 685	- 2 991
Mortalité toutes causes confondues	- 918	- 543	- 1 194	- 884	- 2 443	- 1 285
Résultats en QALY et années de vie gagnées						
QALY	7 868	4 649	10 228	7 572	20 938	11 015
AV	8 177	4 832	10 630	7 870	21 761	11 448
Coûts par poste						

Analyse	AR	B1	B2	B3	B4	B5
Coûts totaux	140 676 411 €	143 827 767 €	138 365 417 €	140 966 081 €	127 879 996 €	137 595 085 €
Coûts de consultation	-584 928 €	-345 639 €	-760 406 €	-562 933 €	-1 556 585 €	-818 899 €
Coûts d'hospitalisation	-7 118 387 €	-4 206 319 €	-9 253 903 €	-6 850 712 €	-18 943 145 €	-9 965 741 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 51 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur les paramètres d'efficacité des vaccins)

	EVr de EFLUELDA	EV de TIV DS	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
AR	24,2 %	50,0 %	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
B1	14,3 %	50,0 %	9,77 €	0,00033	0,00032	29 765	30 936	73,0 %
B2	24,2 %	35,0 %	9,40 €	0,00072	0,00069	13 016	13 528	-24,3 %
B3	23,29 %	50,0 %	9,57 €	0,00053	0,00051	17 912	18 617	4,1 %
B4	64,4 %	50,0 %	8,68 €	0,00148	0,00142	5 877	6 108	-65,8 %
B5	23,29 %	30,0 %	9,34 €	0,00078	0,00075	12 019	12 491	-30,1 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario sur les données d'utilité

Tableau 52. Résultats en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA® comparé à TIV DS – population totale (scénarii sur les paramètres d'efficacité des vaccins)

Analyse	AR	C1	C2
Paramètre modifié dans le scénario			
Normes d'utilité de la population générale française	Gautier et al. 2022	Szende et al. 2014	Gautier et al. 2022
Score d'utilité lié à une grippe	Mao et al. 2022	Mao et al. 2022	Turner et al. 2003
Perte d'utilité pour une hospitalisation pour un cas de grippe	-	-	Baguelin et al. 2015
Résultats cliniquement importants			
Cas de grippe	- 69 276	- 69 276	- 69 276
Consultation médicale	- 16 454	- 16 454	- 16 454
Nombre d'hospitalisation à l'issue de la modélisation	- 2 136	- 2 136	- 2 136
Mortalité toutes causes confondues	- 918	- 918	- 918

Analyse	AR	C1	C2
Résultats en QALY et années de vie gagnées			
QALY	7 868	6 822	7 681
AV	8 177	8 177	8 177
Coûts par poste			
Coûts totaux	140 676 411 €	140 676 411 €	140 676 411 €
Coûts de consultation	-584 928 €	-584 928 €	-584 928 €
Coûts d'hospitalisation	-7 118 387 €	-7 118 387 €	-7 118 387 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 53. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario sur les normes d'utilité)

	Normes d'utilité de la population générale française	Score d'utilité lié à une grippe	Perte d'utilité pour une hospitalisation liée un cas de grippe	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
AR	Gautier et al. 2022	Mao et al. 2022	-	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
C1	Szende et al. 2014	Mao et al. 2022	-	9,55 €	0,00056	0,00046	17 203	20 621	15,3 %
C2	Gautier et al. 2022	Turner et al. 2003	Baguelin et al. 2015	9,55 €	0,00056	0,00052	17 203	18 316	2,4 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario sur les données de coût

Tableau 54. Résultats différentiels en coût pour EFLUELDA comparé à TIV DS – population totale (scénarii sur les paramètres de coût)

Analyse	AR	E
Hospitalisation (définition)	Excès d'hospitalisation respiratoire attribuable à la grippe	Excès d'hospitalisation respiratoire attribuable à la grippe
Hospitalisation (approche)	Approche 1	Approche 1
Paramètre modifié dans le scénario		
Coût d'une hospitalisation pour grippe	3 331,97 €	6 303,70 €
Coûts par poste		
Coûts totaux	140 676 411 €	134 327 620 €
Coûts de consultation	-584 928 €	-584 928 €
Coûts d'hospitalisation	-7 118 387 €	-13 467 178 €

Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario sur les données de coût)

	Coût d'une hospitalisation pour grippe	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
AR	3 331,97 €	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
E	6 303,70 €	9,12 €	0,00056	0,00053	16 427	17 073	-4,5 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénarios multivariés

Tableau 56. Résultats en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA® comparé à TIV DS – population totale (scénarii multivariés)

Analyse	AR	F1	F2
Paramètre modifié dans le scénario			
Taux d'attaque d'une population non vaccinée	7,2 %	5 %	10 %
Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe	Moyenne des saisons 2014/2015 à 2018/2019 : 65-74 ans : 29,2 % 75+ : 17,9 %	Saison 2015-2016 : 65-74 ans : 20,1 % 75+ : 8,3 %	Saison 2014-2015 : 65-74 ans : 48,0 % 75+ : 34,0 %
Probabilités d'hospitalisations liées à un cas de grippe (p100 000)	Moyenne des saisons 2013/2014 à 2017/2018 : 65-74 ans : 86,4 75+ : 300	Saison 2013-2014 : 65-74 ans : 38,8 75+ : 63,0	Saison 2016-2017 : 65-74 ans : 107,7 75+ : 523,4
CV	54,0 %	30,0 %	75 %
EVr de HD vs DS	24,2 %	9,2 %	36,5 %
Résultats cliniquement importants			
Cas de grippe	- 69 276	- 10 161	- 201 665
Consultation médicale	- 16 454	- 1 464	- 83 175
Nombre d'hospitalisation à l'issue de la modélisation	- 2 136	- 120	- 7 286
Mortalité toutes causes confondues	- 918	- 135	- 2 673
Résultats en QALY et années de vie gagnées			
QALY	7 868	1 154	22 904

Analyse	AR	F1	F2
AV	8 177	1 199	23 805
Coûts par poste			
Coûts totaux	140 676 411 €	81 980 624 €	178 849 461 €
Coûts de consultation	-584 928 €	-52 034 €	-2 956 860 €
Coûts d'hospitalisation	-7 118 387 €	-400 523 €	-24 276 632 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario multivariés)

	Taux d'attaque d'une population non vaccinée	Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe	Probabilités d'hospitalisations liées à un cas de grippe (p100 000)	CV	EVr HD vs. DS	Δ coûts	Δ AV	ΔQALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
AR	7,2 %	Moyenne des saisons 2014/2015 à 2018/2019 : 65-74 ans : 29,2% 75+ : 17,9%	Moyenne des saisons 2013/2014 à 2017/2018 : 65-74 ans : 86,4 75+ : 300	54,0%	24,2 %	9,55 €	0,00056	0,00053	17 203	17 880	-
F1	5 %	Saison 2015-2016 : 65-74 ans : 20,1% 75+ : 8,3%	Saison 2013-2014 : 65-74 ans : 38,8 75+ : 63,0	30,0%	9,2 %	5,57 €	0,00008	0,00008	68 354	71 041	297 %
F2	10 %	Saison 2014-2015 : 65-74 ans : 48,0% 75+ : 34,0%	Saison 2016-2017 : 65-74 ans : 107,7 75+ : 523,4	75,0 %	36,5 %	12,15 €	0,00162	0,00156	7 513	7 809	-56 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario d'inclusion de FLUAD

L'inclusion de FLUAD repose sur les hypothèses suivantes :

- hypothèse d'efficacité équivalente entre FLUAD et les TIV DS, qui repose notamment sur les résultats de deux études d'immunogénicité, (V118_20⁹ et V70_27¹⁰), qui n'ont pas démontré la supériorité de FLUAD, en termes d'immunogénicité, par rapport aux vaccins trivalents non adjuvanté. L'industriel précise que des études observationnelles comparant le vaccin adjuvanté au vaccin HD ont été conduites avec des résultats variables selon les saisons et les méthodologies^{11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25}. Les résultats de ces études ne sont pas présentés ;

⁹ Essink B et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine*. 2020 Jan 10;38(2):242-250

¹⁰ Frey SE et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59®-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2014 Sep 3;32(39):5027-34

¹¹ van Aalst R, Gravenstein S, Mor V, et al. Comparative effectiveness of high dose versus adjuvanted influenza vaccine: A retrospective cohort study. *Vaccine*. 2020;38(2):372-379. doi:10.1016/j.vaccine.2019.09.105

¹² Pelton SI, Divino V, Postma MJ, et al. A retrospective cohort study assessing relative effectiveness of adjuvanted versus high-dose trivalent influenza vaccines among older adults in the United States during the 2018-19 influenza season. *Vaccine*. 2021;39(17):2396-2407. doi:10.1016/j.vaccine.2021.03.054

¹³ Levin MJ, Divino V, Shah D, et al. Comparing the Clinical and Economic Outcomes Associated with Adjuvanted versus High-Dose Trivalent Influenza Vaccine among Adults Aged ≥ 65 Years in the US during the 2019-20 Influenza Season-A Retrospective Cohort Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(10):1146. Published 2021 Oct 8. doi:10.3390/vaccines9101146

¹⁴ McGovern I, Chastek B, Bancroft T, et al. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis*. 2024;146:107160. doi:10.1016/j.ijid.2024.107160

¹⁵ Mahrukh Imran, Carrie W Mills, Kimberly W McDermott, Alex Dean, Alina Bogdanov, Ian McGovern, Mendel D M Haag, Relative Effectiveness of the MF59-Adjuvanted Influenza Vaccine Versus High-Dose Influenza Vaccine in Older Adults With Influenza Risk Factors During the 2019–2020 US Influenza Season, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 11, Issue 8, August 2024, ofae459

¹⁶ Pelton SI, Divino V, Shah D, et al. Evaluating the Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine Compared to High-Dose Trivalent and Other Egg-Based Influenza Vaccines among Older Adults in the US during the 2017-2018 Influenza Season. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):446. Published 2020 Aug 7. doi:10.3390/vaccines8030446

¹⁷ Boikos C, Fischer L, O'Brien D, Vasey J, Sylvester GC, Mansi JA. Relative Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Inactivated Influenza Vaccine Versus Egg-derived Quadrivalent Inactivated Influenza Vaccines and High-dose Trivalent Influenza Vaccine in Preventing Influenza-related Medical Encounters in US Adults ≥ 65 Years During the 2017-2018 and 2018-2019 Influenza Seasons. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7;73(5):816-823. doi: 10.1093/cid/ciab152. PMID: 33605977; PMCID: PMC8423477.

¹⁸ Boikos C, McGovern I, Ortiz JR, Puig-Barberà J, Versage E, Haag M. Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine over Three Consecutive Influenza Seasons in the United States. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(9):1456. Published 2022 Sep 2. doi:10.3390/vaccines10091456

¹⁹ Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, Mansi JA, Boikos C. Relative Effectiveness of MF59 Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine vs Nonadjuvanted Vaccines During the 2019-2020 Influenza Season. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Apr 2;9(5):ofac167. doi: 10.1093/ofid/ofac167. PMID: 35493131; PMCID: PMC9045943.

²⁰ Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018 [published correction appears in *J Infect Dis*. 2019 Jun 5;220(1):179. doi: 10.1093/infdis/jiz112.]. *J Infect Dis*. 2019;220(8):1255-1264. doi:10.1093/infdis/jiy716

²¹ Izurieta HS, Lu M, Kelman J, et al. Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4251-e4259. doi:10.1093/cid/ciaa1727

²² Kunasekaran M, Moa A, Hooshmand E, et al. Effectiveness estimates for enhanced trivalent influenza vaccines in an aged care summer outbreak. *Vaccine*. 2022;40(50):7170-7175. doi:10.1016/j.vaccine.2022.06.018

²⁵ Domnich A, Icardi G, Panatto D, et al. Influenza epidemiology and vaccine effectiveness during the 2023/2024 season in Italy: A test-negative case-control study. *Int J Infect Dis*. 2024;147:107202. doi:10.1016/j.ijid.2024.107202

- prix correspondant au prix le plus bas pratiqué sur le marché européen pour la forme quadrivalente de FLUAD. La forme trivalente ne disposant pas encore de prix publié dans les pays européens, il a été fait le choix de considéré le plus européen le plus faible pour la forme quadrivalente, qui est le prix pratiqué en Allemagne, (PFHT de 19,90 €, soit un PPTTC de 23,85 €).

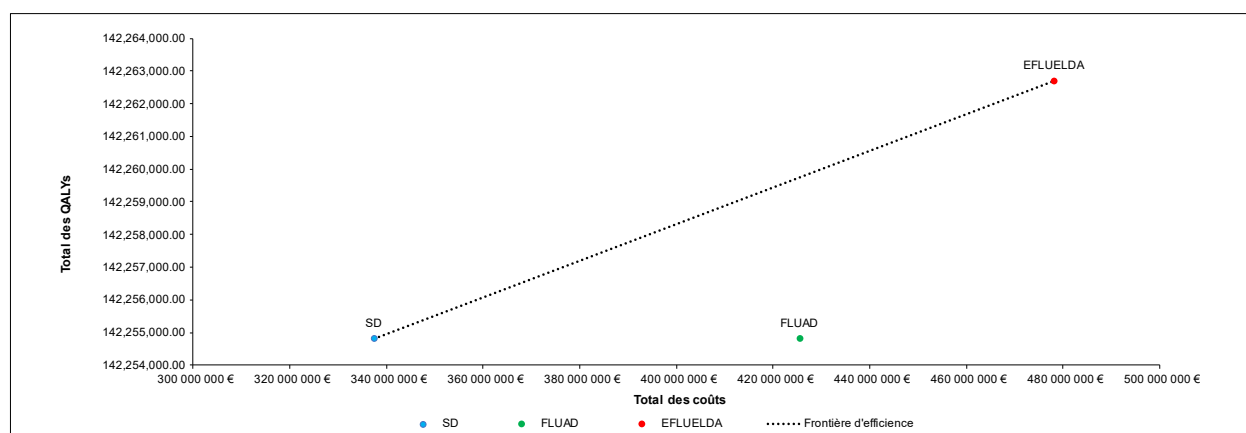
FLUAD est alors exclu de la frontière d'efficacité par dominance étendue.

Tableau 58. Construction de la frontière d'efficacité

Traitements	Total des coûts	Total des QALYs	RDCR
DS	337 339 389 €	142 254 826	-
FLUAD	425 444 821 €	142 254 826	Dominé par la dominance stricte
EFLUELDA	478 015 800 €	142 262 694	17 880 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Figure 4. Frontière d'efficacité



Source : service de la HAS

4.6.2. Incertitude relative aux données entrées dans le modèle

4.6.2.1. Analyses de sensibilité déterministes

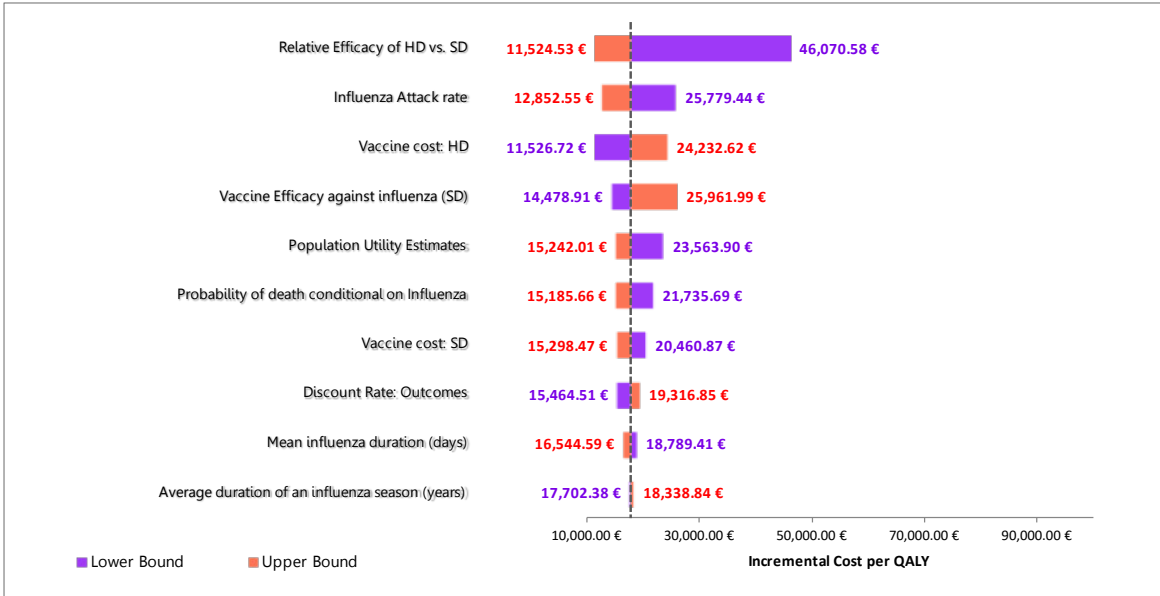
Tableau 59. Résultats de l'ASD sur les variables du modèle

				RDCR (en €/QALY)		Variation vs. AR	
Paramètre	AR	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Taux d'actualisation							
Résultats	2,5 %	0 %	4 %	15 465 €	19 317 €	-14 %	8 %
Taux d'attaque grippale							
65 - 74 ans	7,2 %	5 %	10 %	25 779 €	12 853 €	44 %	-28 %
75+ ans	7,2 %	5 %	10 %				
EVr des vaccins EFLUELDA® vs TIV DS							
Tous âges	24,2 %	9,7 %	36,5 %	46 071 €	11 525 €	158 %	-36 %
Consultation médicale pour cas de grippe							
65 - 74 ans	29,2 %	21,9 %	36,5 %	17 895 €	17 865 €	0 %	0 %
75+ ans	17,9 %	13,4 %	22,4 %				
Hospitalisations (/100 000)							
65 - 74 ans	86,4	69,1	103,7	17 880 €	17 880 €	0 %	0 %
75+ ans	300,0	240,0	360,0				
Coût des hospitalisations							
65 - 74 ans	3 331,97 €	2 665,57 €	3 998,36 €	18 061 €	17 699 €	1 %	-1 %
75+ ans	3 331,97 €	2 665,57 €	3 998,36 €				
Coût des vaccins							
DS	12,77 €	10,22 €	15,32 €	20 461 €	15 298 €	14 %	-14 %
Mortalité							
Mortalité conditionnelle à un cas de grippe							
65 - 74 ans	0,4 %	0,3 %	0,5 %	21 736 €	15 186 €	22 %	-15 %
75+ ans	2,5 %	1,8 %	3,1 %				
Utilité							
Estimations de l'utilité de la population générale - Hommes				23 564 €	15 242 €	32 %	-15 %
65 - 74 ans	0,92	0,787	1,00				
75+ ans	0,88	0,720	1,00				
Estimations de l'utilité de la population générale - Femmes							
65 - 74 ans	0,89	0,728	1,00				
75+ ans	0,83	0,595	1,00				

				RDCR (en €/QALY)		Variation vs. AR	
Paramètre	AR	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Utilité par jour de grippe				17 755 €	18 006 €	-1 %	1 %
Tous âges	17 756.53 €	18 007.96 €	-1 %				
Durée moyenne de la grippe (jours)				18 789 €	16 545 €	5 %	-7 %
Tous âges	6 0	4 0	12,0				
Durée moyenne de la saison grippale (années)				17 702 €	18 339 €	-1 %	3 %
Tous âges	0,50	0,30	1,00				

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

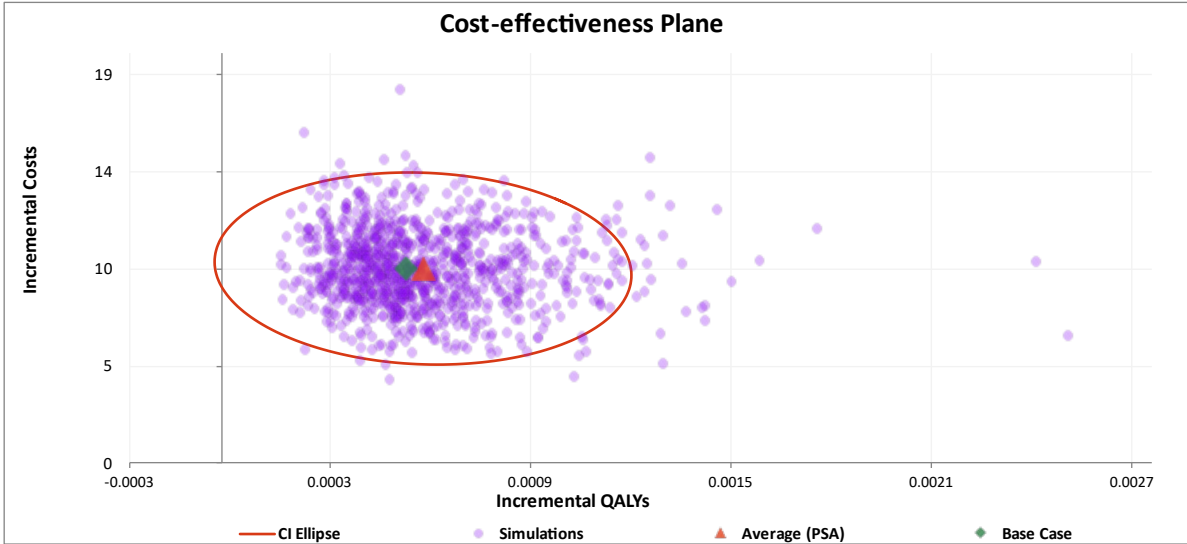
Figure 5. Graphique de Tornado – Les dix paramètres les plus impactant



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

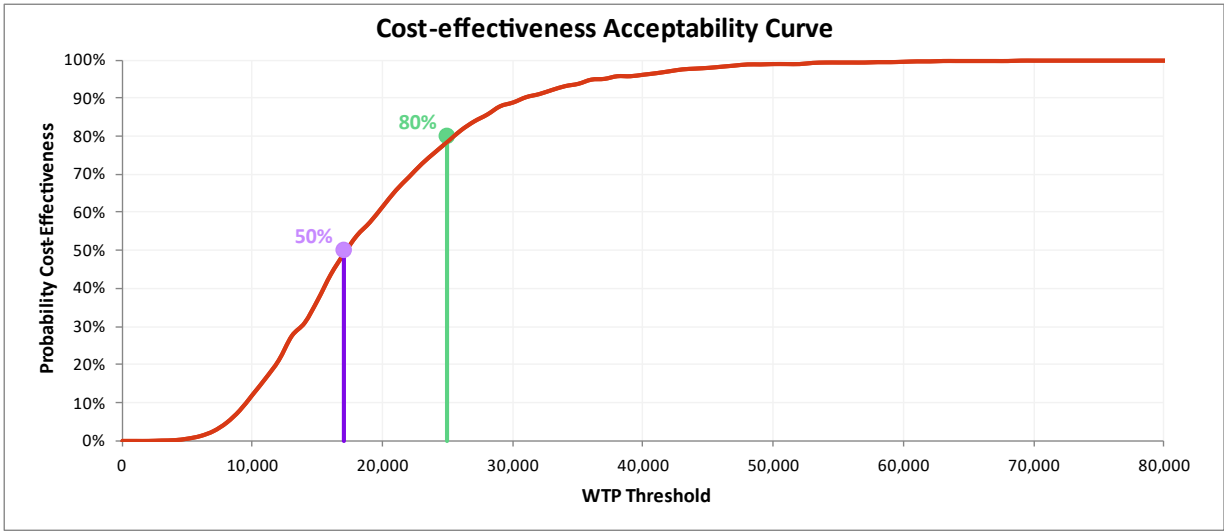
4.6.2.2. Analyse de sensibilité probabiliste

Figure 6. Diagramme du nuage de points



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Figure 7 : Courbe d'acceptabilité



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Les choix méthodologiques

5.1.1. Les populations et leur estimation

Population cible

Tableau 60. Estimation de la population cible

	Population	Référence
65 – 74 ans	7 619 295	INSEE
75+ ans	7 106 175	
Population cible totale	14 725 470	

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Population rejointe

A partir de la population cible, l'estimation de la population rejointe de EFLUELDA repose sur deux paramètres :

- Le taux de couverture des vaccins antigrippaux ;
- La répartition du marché entre les vaccins à dose standard et le vaccin à haute dose EFLUELDA.

Le taux de couverture vaccinal antigrippal

L'estimation du taux de couverture des vaccins antigrippaux est réalisée à partir des données rapportées par SPF, pour la précédente saison grippale disponible (2023-2024) : 54,0 %.

Ainsi à partir des données présentées, il est estimé que pour la saison vaccinale S1 le taux de couverture des vaccins antigrippaux serait de 54,0 %. Le modèle d'impact budgétaire ne suppose pas d'augmentation de la couverture vaccinale à l'avenir dans son analyse de référence, toutefois, et afin de tenir compte du vieillissement de la population conduisant à une augmentation du nombre de doses vaccinales distribuée, une couverture vaccinale de 55,0 % en S2 et S3 a été supposé pour tenir compte de l'évolution de la population cible. Ce taux a été calculé à partir des prévisions de Sanofi quant aux doses qui seront écoulées en tenant compte du vieillissement de la population.

5.1.2. Scénarios de traitement à comparer

Les interventions

Tableau 61. Vaccins à dose standard remboursables en France

NOM (DCI) Laboratoire	Indication AMM	Posologie	Recommandations (population et schéma vaccinal)	SMR ASMR
Fluarix Tetra® (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) GSK	Immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour prévenir la grippe causée par 2 sous types de virus grippal A et 2 types de virus grippal B contenus dans le vaccin. L'utilisation de Fluarix Tetra® doit se baser sur les recommandations officielles.	1 dose (0,5 mL) Administration IM	Recommandations générales : personnes âgées de 65 ans et plus. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Les recommandations concernant le vaccin contre les virus grippaux saisonniers peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques et ainsi faire l'objet de recommandations actualisées non incluses dans le calendrier vaccinal.	Avis du 07/03/2018 – SMR : Important – ASMR : V
Influvac Tetra® (vaccin grippal inactivé à antigènes de surface) Viatris Medical	Prévention de la grippe, en particulier chez les sujets qui présentent un risque élevé de complications associées. Influvac Tetra® est indiqué chez l'adulte et chez l'enfant à partir de 3 ans. L'utilisation d'Influvac Tetra® doit être fondée sur des recommandations officielles.	1 dose (0,5 mL) Administration IM		Avis du 22/11/2017 – SMR : Important – ASMR : V
VaxigripTetra® (vaccin grippal inactivé à virion fragmenté) Sanofi	Immunisation active des adultes et des enfants à partir de 6 mois pour la prévention de la grippe causée par les deux sous-types viraux de la grippe A et les deux types viraux de la grippe B contenus dans le vaccin. VaxigripTetra® doit être utilisé sur la base des recommandations officielles	1 dose (0,5 mL) Administration IM ou SC		Avis du 27/09/2017 – SMR : Important – ASMR : V
FLUAD Tetra® (vaccin quadrivalent, inactivé et contenant l'adjuvant MF59)	Prévention de la grippe chez les personnes âgées (65 ans et plus).	1 dose (0,5 mL) Administration IM ou SC		Avis du 01/12/2021 : – SMR : Important – ASMR : V

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Les scénarios

Conformément à l’objectif de cette analyse, les scénarios à comparer sont :

- Scénario avec l’introduction de EFLUELDA et de FLUAD ;
- Scénario sans l’introduction de EFLUELDA et de FLUAD.

Tableau 62. Distribution des parts de marché projetées sans l’introduction du vaccin HD

Scénario sans EFLUELDA®	S1	S2	S3	Justification
Part de marché des vaccins DS	100 %	100 %	100 %	Unique comparateur
Total	100 %	100 %	100 %	

Source : rapport technique de l’industriel de février 2025

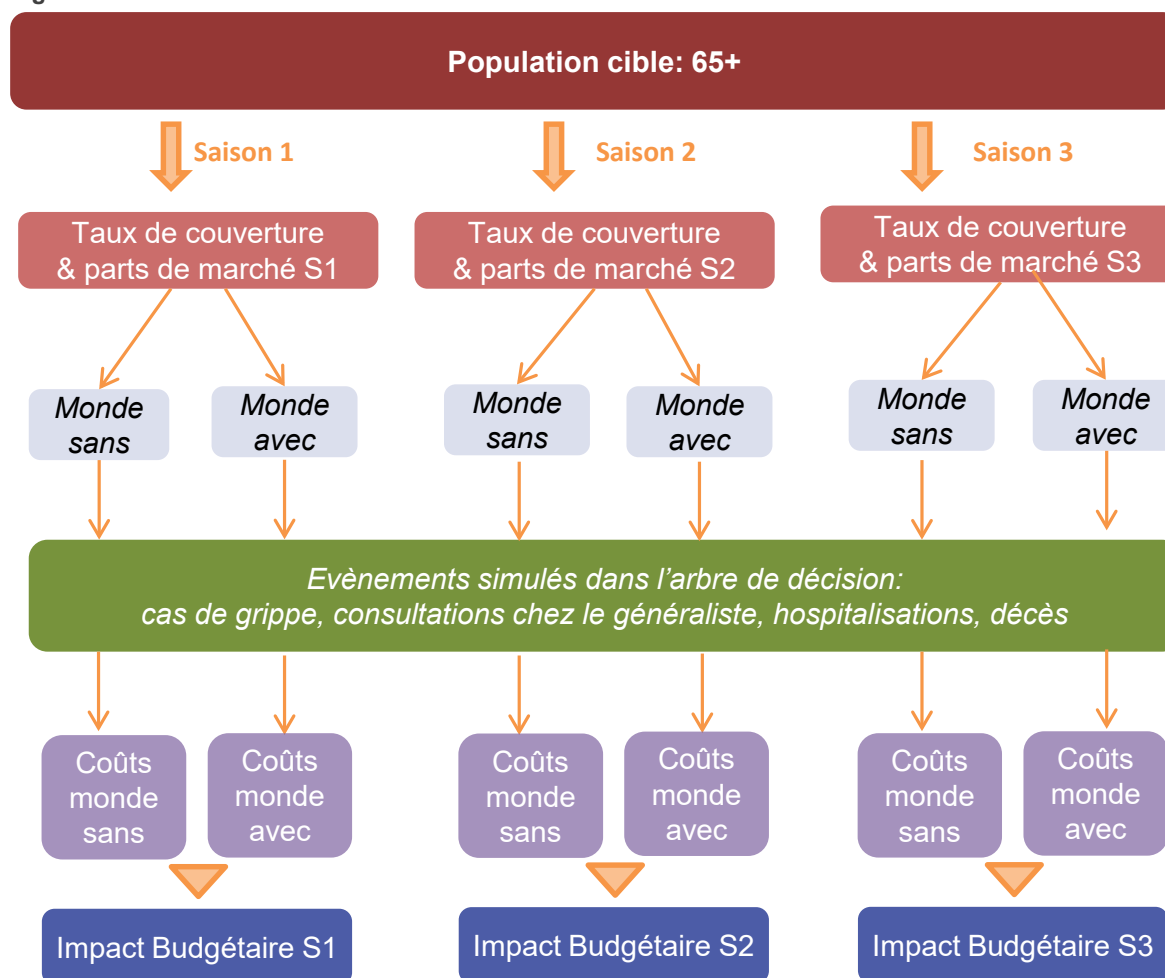
Tableau 63. Parts de marché des différents vaccins antigrippaux considérées dans l’analyse de référence et les analyses de scénario

Part de marché (%)	Analyse de référence			Scénario D3			Non-inclusion de FLUAD		
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	S1	S2	S3
DS							%		
FLUAD									
EFLUELDA									

Source : rapport technique de l’industriel de février 2025

5.2. Structure du modèle

Figure 8. Structure du modèle simulant le monde sans et le monde avec EFLUELDA



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.3. Choix des données épidémiologiques et cliniques

Les événements considérés dans le modèle d'impact budgétaire sont alignés avec ceux simulés dans le modèle d'efficacité sur une saison grippale :

- Les cas de grippe ;
- Les consultations médicales conditionnelles à un cas de grippe ;
- Les hospitalisations (conditionnelles ou potentiellement liées à la grippe) ;
- Les décès conditionnels à un cas de grippe.

5.3.1. Estimation des probabilités des événements

Tableau 64. Paramètres épidémiologiques du modèle

Paramètre	Valeur	Source
Taux d'attaque	7,2 %	Somes et al. 2018
Probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe		Réseau Sentinelles (calculé à partir du nombre de cas de grippe vus en consultation)
65-74 ans	29,2 %*	
75+ ans	17,9 %*	
Probabilité de décès conditionnelle à un cas de grippe		Etude FARDOGRIP
65-74 ans	0,36 %*	
75+ ans	2,46 %*	
Taux d'hospitalisation attribuable à la grippe		Etude FARDOGRIP (considérant l'excès d'hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe)
65-74 ans	86,4 / 100 000	
75+ ans	300 / 100 000	

* Considère une couverture vaccinale de 50% parmi la population et une efficacité de 50% des vaccins actuels TIV DS

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.4. Les coûts

Tableau 65. Coûts unitaires des ressources

Ressource	Coût/Tarif publié, (€, 2024)	Coût unitaire perspective AMO (€, 2024)	Référence	Description/remarque
Vaccination				
Acquisition				Prise en charge totale par l'AMO dans le cadre de la campagne de vaccination.
Vaccin DS	11,75 €, 2024	11,75 €	BdM_IT	PPTTC des vaccins Influvac Tetra® et VaxigripTetra® au 01/01/2020 + Honoraire de dispensation (1,02 €)
FLUAD	23,85 €	23,85 €	Coût recensé en Allemagne	-
Vaccin HD	██████ €, 2024	██████ €	Coût sollicité	PPTTC + honoraire de dispensation (1,02 €)
Administration				
Pharmacien	7,50 €	7,50 €	Ameli.fr	Prise en charge AMO : 100% Honoraire de vaccination antigrippale en officine (France métropolitaine).
Médecin	26,50 €	18,55 €	Ameli.fr	Prise en charge AMO : 70%

Ressource	Coût/Tarif publié, (€, 2024)	Coût unitaire perspective AMO (€, 2024)	Référence	Description/remarque
				G (C+MMG) : consultation au cabinet majorée de la majoration pour le médecin généraliste.
Infirmier	13,45 €	8,07 €	Ameli.fr	Prise en charge AMO : 60% Tarification : 2xAMI + IFD
Coût moyen d'administration	15,82 €	11,37 €		Hypothèse de répartition homogène de l'administration du vaccin entre les professionnels de santé.
Suivi de la maladie				
Consultation médecin généraliste	26,50 €	18,55 €	Ameli.fr	Prise en charge AMO : 70% G (C+MMG) : consultation au cabinet majorée de la majoration pour le médecin généraliste.
Hospitalisation				
Hospitalisation	3 331,97 €, 2024	3 331,97 €, 2024	Valorisation selon les tarifs de la T2A 2024	Tarif moyen pondéré d'une hospitalisation pour grippe (DP, valorisation perspective AMO, séjours MCO

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.5. Les analyses de sensibilité

5.5.1. Analyse de sensibilité en scénario

Des analyses en scénario sont réalisées afin d’apprécier l’impact sur l’estimation des coûts des différentes hypothèses formulées dans le modèle. Les différents scénarios proposés permettent de tester :

- La définition des hospitalisations ;
- La population d’analyse ;
- Le prix de EFLUELDA ;
- La répartition des parts de marché ;
- Le taux de couverture vaccinale antigrippale ;
- La non-inclusion de FLUAD ;

Des paramètres d’efficacité variants en même temps lors d’analyses multivariées :

- Taux d’attaque de la grippe ;
- Taux de recours à une consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe ;
- Taux de recours à une hospitalisation conditionnelle à un cas de grippe ;
- Taux de couverture vaccinale ;
- Taux d’efficacité vaccinale des vaccins TIV DS.

Définitions des hospitalisations

Idem que pour l’analyse d’efficience

Tableau 66. Description des scénarios portant sur la définition des hospitalisations

Scénario	Analyse de référence		Analyse de sensibilité	
	Approche	Causes d’hospitalisation	Approche	Causes d’hospitalisation
A1	1	Excès d’hospitalisations pour causes respiratoires attribuables à la grippe	2	Grippe
A2			2	Respiratoires
A3			2	Cardio-respiratoires

Source : rapport technique de l’industriel de février 2025

Sous-population des 75 ans et plus

La sous-population des 65-74 ans fait l’objet d’une analyse de scénario. La population cible associée est alors composée de 7 619 295 individus.

La sous-population des 75 ans et plus fait l’objet d’une analyse de scénario. La population cible associée est alors composée de 7 106 175 individus.

PPTTC de EFLUELDA

Le PPTTC de EFLUELDA (incluant les honoraires de dispensation officinaux par conditionnement) fait l’objet d’analyses de sensibilité en scénario.

Tableau 67. Description des scénarios de variations du prix PPTTC de EFLUELDA

Scénario		Analyse de référence	Analyse de sensibilité
Variation prix EFLUELDA			
C1	- 20 %	██████ €	██████ €
C2	+ 20 %		██████ €

Variation des parts de marché

Tableau 68. Description des scénarios portant sur les parts de marché

Scénario		Analyse de référence			Analyse de sensibilité			Justification
PdM EFLUELDA®		S1	S2	S3	S1	S2	S3	
D1	Bornes basses	■	■	■ %	■	■	■ %	-10 points/ an
D2	Bornes hautes				■	■	■ %	+10 points/ an
D3	FLAT	■	■	■ %	■	■	■ %	Demande du service

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Variation de la couverture vaccinale

Tableau 69. Description des scénarios portant sur la couverture vaccinale

Scénario		Analyse de référence			Analyse de sensibilité			Justification
Taux couverture vaccinale		S1	S2	S3	S1	S2	S3	
E1	Bornes basses	54,0 %	55,0 %	55,0 %	49,0 %	50,0 %	50,0 %	-5 points
E2	Bornes hautes				59,0 %	60,0 %	60,0 %	+5 points

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Non-inclusion de FLUAD

Tableau 70. Description du scénario portant sur la non-inclusion de FLUAD

Scénario	Analyse de référence			Analyse de sensibilité			Justification
	S1	S2	S3	S1	S2	S3	
TIV DS	■	■	■	■	■	■	Incertitude sur la pénétration de FLUAD® dans le marché des vaccins grippes sur les 3 prochaines saisons
FLUAD	■	■	■	■	■	■	
EFLUELDA	■	■	■	■	■	■	

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénarios multivariés

Tableau 71. Description des scénarios multivariés

Scé- na- rio	Taux d'attaque d'une popula- tion non vac- cinée		Probabilité de consulta- tion médicale condi- tionnelle à un cas de grippe		Probabilités d'hospita- lisations liées à un cas de grippe (p100 000)		Couverture vac- cinale		EVr de HD vs DS	
	Va- leur	Source	Valeur	Source	Valeur	Source	Va- leur	Source	Va- leur	Source
AR	7,2 %	Somes et al.	Moyenne des saisons 2014/2015 à 2018/2019 : 65-74 ans : 29,2 % 75+ : 17,9 %	Calcul	Moyenne des saisons 2013/2014 à 2017/2018 : 65-74 ans : 86,4 75+ : 300	Calcul	54,0 %	SPF (Sai- son 2023- 2024)	24,2 %	DiazGra- nados et al.
F1	5,0 %	OMS	Saison 2015- 2016 : 65-74 ans : 20,1 % 75+ : 8,3 %	Calcul	Saison 2013- 2014 : 65-74 ans : 38,8 75+ : 63,0	Calcul	30,0 %	SPF (chiffres vaccina- tion COVID- 19)	9,2 %	Borne basse de l'IC95%
F2	10,0 %	OMS	Saison 2014- 2015 : 65-74 ans : 48,0 % 75+ : 34,0 %	Calcul	Saison 2016- 2017 : 65-74 ans : 107,7 75+ : 523,4	Calcul	75,0 %	OMS (ob- jectif de couver- ture vac- cinal)	36,5 %	Borne haute de l'IC95%

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.6. Synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB

Tableau 72. Synthèse des hypothèses spécifiques à la mesure et valorisation des coûts

Libellé	Hypothèse	Justification argumentaire	Référence
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB 2016
Horizon temporel	3 ans	Délai jugé suffisant pour observer une stabilisation de la diffusion sur le marché de EFLUELDA®	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB 2016
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB 2016
Structure	Cohorte fermée	L'effet de la vaccination est de court terme (< 1an)	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB 2016
Populations d'intérêt	Seule la population de France métropolitaine est considérée ; Une croissance du taux de couverture vaccinale est appliquée pour tenir compte de l'évolution de la population âgées de 65 ans et plus dans le temps	La grippe ne suit pas la même saisonnalité en outre-mer ; Hypothèse simplificatrice, évolution sur 3 ans considérée comme négligeable	INSEE (France Métropolitaine)
Hospitalisations	L'analyse de référence considère l'Approche 1 du modèle	L'approche pour laquelle l'hospitalisation est conditionnelle au cas de grippe est plus classique et plus conservatrice	FARDOGRIP
	L'analyse complémentaire considère l'Approche 2 du modèle	Les hospitalisations pour événements respiratoires ou cardio-respiratoires potentiellement liés à un cas de grippe sont considérées.	DiazGranados et al 2015
Autres événements	Passages aux urgences non considérés	Choix conservateur	-
	Evènements indésirables non inclus dans le modèle	Les conséquences sur les coûts de prise en charge ont tendance à être mineures	Recommandations de l'OMS pour l'évaluation économique de la vaccination antigrippale
Coûts	Répartition équilibrée entre les professionnels de santé habilités à administrer le vaccin	Hypothèse reflétant la pratique courante - peu d'impact	-

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.7. Présentation des résultats

5.7.1. Présentation des populations

Tableau 73. Populations cible et rejointes, avec ou sans EFLUELDA – Analyse de référence

Population		S1	S2	S3	Total
Population cible		14 725 470	14 725 470	14 725 470	44 176 410
Scénario sans EFLUELDA et FLUAD					
Population rejointe	TIV DS	7 951 754	8 099 009	8 099 009	24 149 771
	Sans vaccin	6 773 716	6 626 462	6 626 462	20 026 639
Scénario avec EFLUELDA et FLUAD					
Population rejointe	TIV DS	██████	██████	██████	██████
	FLUAD	██████	██████	██████	██████
	TIV HD	██████	██████	██████	██████
	Total vaccin	7 951 754	8 099 009	8 099 009	24 149 771
	Sans vaccin	6 773 716	6 626 462	6 626 462	20 026 639

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.7.2. Les événements

Tableau 74. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Analyse de référence

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA et FLUAD				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	23 868	23 705	23 705	71 278
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA et FLUAD				
Cas de grippe	756 652	733 390	733 390	2 223 432
Consultations chez le médecin généraliste	179 712	174 188	174 188	528 088
Hospitalisations	23 334	22 617	22 617	68 568
Décès	10 392	10 072	10 072	30 537

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 75. Différences des événements – Analyse de référence

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 17 319	- 35 279	- 35 279	- 87 877
Consultations chez le médecin généraliste	- 4 113	- 8 379	- 8 379	- 20 872
Hospitalisations	- 534	- 1 088	- 1 088	- 2 710
Décès	- 238	- 485	- 485	- 1 207

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.7.3. Les coûts et l'impact budgétaire

Tableau 76. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, avec ou sans EFLUELDA – Analyse de référence

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA et FLUAD				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA et FLUAD				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 333 665 €	3 231 179 €	3 231 179 €	9 796 024 €
Hospitalisation	77 749 364 €	75 359 137 €	75 359 137 €	228 467 638 €
Total	318 943 841 €	376 585 235 €	376 585 235 €	1 072 114 311 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 77. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – analyse de référence

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 76 304 €	- 155 434 €	- 155 434 €	- 387 172 €
Hospitalisation	- 1 779 597 €	- 3 625 104 €	- 3 625 104 €	- 9 029 805 €
Total	44 049 574 €	98 704 315 €	98 704 315 €	241 458 205 €
Variation (%)	16,0 %	35,5 %	35,5 %	29,1 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.8. Analyses de sensibilité

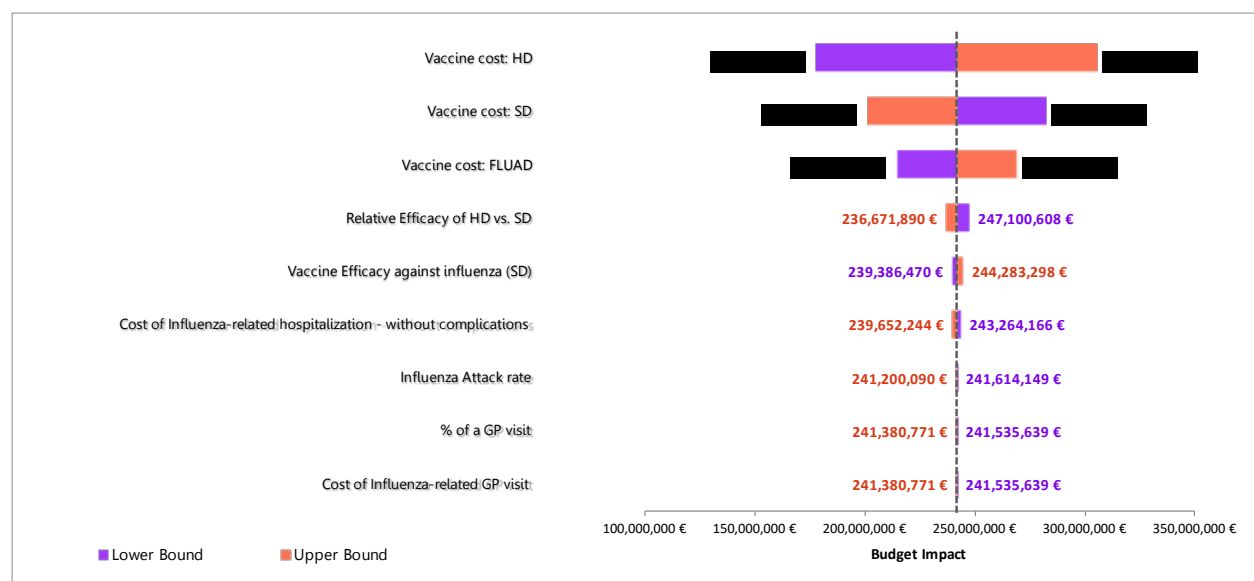
5.8.1. Analyses de sensibilité déterministes

Tableau 78. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur l'impact budgétaire cumulé

Paramètre	Borne basse	Borne haute	Variation	
Analyse de référence	241 548 205 €			
Coût d'acquisition de EFLUELDA	178 051 656 €	304 864 753 €	-26 %	26 %
Coût d'acquisition de TIV DS	281 662 066 €	201 254 344 €	17 %	-17 %
Coût d'acquisition de FLUAD	214 485 856 €	268 430 554 €	-11 %	11 %
Efficacité relative de EFLUELDA vs. TIV DS	247 100 608 €	236 671 890 €	2 %	-2 %
Efficacité vaccinale des vaccins TIV DS	239 386 470 €	244 283 298 €	-1 %	1 %
Coût des hospitalisations	243 264 166 €	239 652 244 €	1 %	-1 %
Taux d'attaque grippale	241 614 149 €	241 200 090 €	0 %	0 %
Probabilité de consultation médicale	241 535 639 €	241 380 771 €	0 %	0 %
Coût d'une consultation médicale	241 535 639 €	241 380 771 €	0 %	0 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Figure 9. Diagramme de Tornado des 10 paramètres influençant le plus l'analyse d'impact budgétaire



Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.8.2. Analyses de sensibilité en scénario

5.8.2.1. Définitions des hospitalisations

Cette section présente les résultats des analyses de sensibilité en scénarios A1, A2 et A3, portant sur l'approche considérée pour modéliser les hospitalisations, et sur les motifs d'hospitalisations :

- Scénario A1 – Approche 2, hospitalisations pour grippe ;
- Scénario A2 – Approche 2, hospitalisations pour causes respiratoires ;
- Scénario A3 – Approche 2, hospitalisations pour causes cardio-respiratoires.

Scénario A1 – Approche 2, hospitalisations pour grippe

Tableau 79. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Scénario A1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	11 577	11 537	11 537	34 650
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	765 955	752 342	752 342	2 270 639
Consultations chez le médecin généraliste	181 922	178 689	178 689	539 300
Hospitalisations	11 430	11 237	11 237	33 904
Décès	10 520	10 333	10 333	31 185

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 80. Différences des événements entre les deux scénarios – Scénario A1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 8 015	- 16 328	- 16 328	- 40 671
Consultations chez le médecin généraliste	- 1 904	- 3 878	- 3 878	- 9 660
Hospitalisations	- 147	- 299	- 299	- 746
Décès	- 110	- 224	- 224	- 559

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 81. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario A1

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	38 573 902 €	38 439 474 €	38 439 474 €	115 452 849 €
Total	233 939 208 €	237 336 152 €	237 336 152 €	708 611 512 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition du vaccin (FLUAD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition du vaccin (TIV HD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (TIV DS)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (FLUAD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (TIV HD)	██████████	██████████	██████████	██████████

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Consultation chez le médecin généraliste	3 374 655 €	3 314 677 €	3 314 677 €	10 004 009 €
Hospitalisation	38 084 162 €	37 441 855 €	37 441 855 €	112 967 873 €
Total	279 319 629 €	338 751 451 €	338 751 451 €	956 822 531 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 82. Impact budgétaire – Scénario A1

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 35 314 €	- 71 936 €	- 71 936 €	- 179 187 €
Hospitalisation	- 489 740 €	- 997 618 €	- 997 618 €	- 2 484 976 €
Total	45 380 421 €	101 415 299 €	101 415 299 €	248 211 019 €
Variation (%)	19,4 %	42,7 %	42,7 %	35,0 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario A2 – Approche 2, hospitalisations pour causes respiratoires

Tableau 83. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario A2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	85 044	84 748	84 748	254 540
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	763 451	747 240	747 240	2 257 930
Consultations chez le médecin généraliste	181 327	177 477	177 477	536 281
Hospitalisations	83 627	81 861	81 861	247 349
Décès	10 485	10 263	10 263	31 011

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 84. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario A2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 10 520	- 21 430	- 21 430	- 53 380
Consultations chez le médecin généraliste	- 2 499	- 5 090	- 5 090	- 12 678
Hospitalisations	- 1 417	- 2 887	- 2 887	- 7 191
Décès	- 144	- 294	- 294	- 733

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 85. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario A2

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	283 364 443 €	282 376 931 €	282 376 931 €	848 118 305 €
Total	478 729 749 €	481 273 609 €	481 273 609 €	1 441 276 968 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 363 619 €	3 292 197 €	3 292 197 €	9 948 013 €
Hospitalisation	278 642 546 €	272 758 251 €	272 758 251 €	824 159 048 €
Total	519 866 977 €	574 045 367 €	574 045 367 €	1 667 957 711 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 86. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario A2

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 46 350 €	- 94 416 €	- 94 416 €	- 235 183 €
Hospitalisation	- 4 721 897 €	- 9 618 680 €	- 9 618 680 €	- 23 959 256 €
Total	41 137 228 €	92 771 758 €	92 771 758 €	226 680 743 €
Variation (%)	8,6 %	19,3 %	19,3 %	15,7 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario A3 – Approche 2, hospitalisations pour causes cardio-respiratoires

Tableau 87. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario A3

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	243 292	242 480	242 480	728 251
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	762 019	744 324	744 324	2 250 667
Consultations chez le médecin généraliste	180 987	176 784	176 784	534 556
Hospitalisations	238 649	233 022	233 022	704 692
Décès	10 466	10 223	10 223	30 911

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 88. Différence des événements entre les deux scénarios – Scénario A3

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 11 951	- 24 346	- 24 346	- 60 643
Consultations chez le médecin généraliste	- 2 839	- 5 782	- 5 782	- 14 403
Hospitalisations	- 4 643	- 9 458	- 9 458	- 23 560
Décès	- 164	- 334	- 334	- 833

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 89. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario A3

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins	████████	████████	████████	████████
Administration	████████	████████	████████	████████
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	810 639 487 €	807 934 622 €	807 934 622 €	2 426 508 731 €
Total	1 006 004 793 €	1 006 831 301 €	1 006 831 301 €	3 019 667 394 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)	████████	████████	████████	████████
Acquisition du vaccin (TIV HD)	████████	████████	████████	████████
Administration (TIV DS)	████████	████████	████████	████████
Administration (TIV HD)	████████	████████	████████	████████
Consultation chez le médecin généraliste	9 041 144 €	27 625 718 €	27 625 718 €	64 292 580 €
Hospitalisation	22 602 860 €	46 042 863 €	46 042 863 €	114 688 587 €
Total	3 357 313 €	3 279 351 €	3 279 351 €	9 916 016 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 90. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario A3

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins	████████	████████	████████	████████
Administration	██	██	██	██
Consultation chez le médecin généraliste	- 52 656 €	- 107 262 €	- 107 262 €	- 267 180 €

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Hospitalisation	- 15 470 733 €	- 31 514 457 €	- 31 514 457 €	- 78 499 647 €
Total	30 382 085 €	70 863 135 €	70 863 135 €	172 108 354 €
Variation (%)	3,0 %	7,0 %	7,0 %	5,7 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.8.2.2. Sous-population des 75 ans et plus (scénario B1), sous population 65-74 ans (scénario B2) et variation du PPTTC de EFLEULDA (scénarios C)

Scénario B1 – sous-population des individus âgés de 75 ans et plus

Tableau 91. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Scénario B1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	373 501	370 942	370 942	1 115 385
Consultations chez le médecin généraliste	66 969	66 510	66 510	199 989
Hospitalisations	18 491	18 365	18 365	55 220
Décès	9 188	9 125	9 125	27 438
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	365 143	353 917	353 917	1 072 978
Consultations chez le médecin généraliste	65 470	63 457	63 457	192 385
Hospitalisations	18 077	17 522	17 522	53 121
Décès	8 983	8 706	8 706	26 395

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 92. Différences des événements entre les deux scénarios – Scénario B1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 8 358	- 17 025	- 17 025	- 42 408
Consultations chez le médecin généraliste	- 1 499	- 3 053	- 3 053	- 7 604
Hospitalisations	- 414	- 843	- 843	- 2 100
Décès	- 206	- 419	- 419	- 1 043

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 93. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario B1

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Consultation chez le médecin généraliste	1 242 268 €	1 233 760 €	1 233 760 €	3 709 788 €
Hospitalisation	60 764 988 €	60 348 789 €	60 348 789 €	181 462 566 €
Total	154 640 511 €	155 931 234 €	155 931 234 €	466 502 980 €

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	1 214 471 €	1 177 134 €	1 177 134 €	3 568 739 €
Hospitalisation	59 405 267 €	57 578 988 €	57 578 988 €	174 563 243 €
Total	175 405 924 €	202 561 654 €	202 561 654 €	580 529 232 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 94. Impact budgétaire – Scénario B1

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 27 798 €	- 56 625 €	- 56 625 €	- 141 049 €
Hospitalisation	- 1 359 721 €	- 2 769 801 €	- 2 769 801 €	- 6 899 323 €
Total	20 765 414 €	46 630 420 €	46 630 420 €	114 026 253 €
Variation (%)	13,4 %	29,9 %	29,9 %	24,4 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario B2 – sous-population des individus âgés de 65 à 74 ans

Tableau 95. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Scénario B2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	400 470	397 727	397 727	1 195 925
Consultations chez le médecin généraliste	116 857	116 057	116 057	348 971
Hospitalisations	5 710	5 671	5 671	17 052
Décès	1 442	1 432	1 432	4 305
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	391 509	379 473	379 473	1 150 455
Consultations chez le médecin généraliste	114 242	110 730	110 730	335 703
Hospitalisations	5 582	5 411	5 411	16 403
Décès	1 409	1 366	1 366	4 142

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 96. Différences des événements entre les deux scénarios – Scénario B2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 8 961	- 18 254	- 18 254	- 45 470
Consultations chez le médecin généraliste	- 2 615	- 5 327	- 5 327	- 13 268
Hospitalisations	- 126	- 257	- 257	- 639
Décès	- 32	- 66	- 66	- 164

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 97. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario B2

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	2 167 701 €	2 152 854 €	2 152 854 €	6 473 408 €
Hospitalisation	18 763 973 €	18 635 452 €	18 635 452 €	56 034 877 €
Total	120 253 755 €	121 949 686 €	121 949 686 €	364 153 127 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	2 119 195 €	2 054 045 €	2 054 045 €	6 227 285 €
Hospitalisation	18 344 097 €	17 780 149 €	17 780 149 €	53 904 395 €
Total	143 537 916 €	174 023 581 €	174 023 581 €	491 585 079 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 98. Impact budgétaire – Scénario B2

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 48 506 €	- 98 809 €	- 98 809 €	- 246 123 €
Hospitalisation	- 419 876 €	- 855 303 €	- 855 303 €	- 2 130 482 €
Total	23 284 161 €	52 073 896 €	52 073 896 €	127 431 952 €
Variation (%)	19,4 %	42,7 %	42,7 %	35,0 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario C1 – Variation de +20 % du PPTTC de EFLUELDA

Tableau 99. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario C1

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins	██████████	██████████	██████████	██████████ €
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition du vaccin (FLUAD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition du vaccin (TIV HD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (TIV DS)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (FLUAD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (TIV HD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Consultation chez le médecin généraliste	3 333 665 €	3 231 179 €	3 231 179 €	9 796 024 €
Hospitalisation	77 749 364 €	75 359 137 €	75 359 137 €	228 467 638 €
Total	331 440 022 €	402 040 419 €	402 040 419 €	1 135 520 860 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 100. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario 1.B

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██	██	██	██
Consultation chez le médecin généraliste	- 76 304 €	- 155 434 €	- 155 434 €	- 387 172 €
Hospitalisation	- 1 779 597 €	- 3 625 104 €	- 3 625 104 €	- 9 029 805 €
Total	56 545 755 €	124 159 499 €	124 159 499 €	304 864 753 €
Variation (%)	20,6 %	44,7 %	44,7 %	36,7 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario C2 – Variation de -20 % du PPTTC de EFLUELDA

Tableau 101. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario C2

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 333 665 €	3 231 179 €	3 231 179 €	9 796 024 €
Hospitalisation	77 749 364 €	75 359 137 €	75 359 137 €	228 467 638 €
Total	306 447 659 €	351 130 052 €	351 130 052 €	1 008 707 763 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 102. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario C2

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 76 304 €	- 155 434 €	- 155 434 €	- 387 172 €
Hospitalisation	- 1 779 597 €	- 3 625 104 €	- 3 625 104 €	- 9 029 805 €
Total	31 553 393 €	73 249 132 €	73 249 132 €	178 051 656 €
Variation (%)	11,5 %	26,4 %	26,4 %	21,4 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.8.2.3. Parts de marché (scénarios D) et taux de CV (scénarios E)

Scénario D1 – +10 points de part de marché vaccinal de EFLUELDA

Tableau 103. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario D1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	24 201	24 035	24 035	72 272
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	735 910	712 264	712 264	2 160 438
Consultations chez le médecin généraliste	175 590	169 989	169 989	515 568
Hospitalisations	22 759	22 015	22 015	66 789
Décès	9 957	9 629	9 629	29 216

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 104. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario D1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 38 061	- 56 405	- 56 405	- 150 872
Consultations chez le médecin généraliste	- 8 236	- 12 578	- 12 578	- 33 391
Hospitalisations	- 1 442	- 2 020	- 2 020	- 5 483
Décès	- 673	- 928	- 928	- 2 528

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 105. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario D1

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration	██████████	██████████	██████████	██████████
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition du vaccin (FLUAD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Acquisition du vaccin (TIV HD)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (TIV DS)	██████████	██████████	██████████	██████████
Administration (FLUAD)	██████████	██████████	██████████	██████████

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 257 197 €	3 153 295 €	3 153 295 €	9 563 787 €
Hospitalisation	74 790 053 €	72 345 024 €	72 345 024 €	219 480 101 €
Total	340 009 359 €	398 040 856 €	398 040 856 €	1 136 091 072 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 106. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario D1

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 152 772 €	- 233 318 €	- 233 318 €	- 619 409 €
Hospitalisation	- 4 738 907 €	- 6 639 217 €	- 6 639 217 €	- 18 017 342 €
Total	65 115 093 €	120 159 936 €	120 159 936 €	305 434 966 €
Variation (%)	23,7 %	43,2 %	43,2 %	36,8 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario D2 – -10 points de part de marché vaccinal de EFLUELDA

Tableau 107. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario D2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	23 868	23 705	23 705	71 278
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	777 394	754 516	754 516	2 286 426
Consultations chez le médecin généraliste	183 835	178 386	178 386	540 607
Hospitalisations	24 223	23 522	23 522	71 266
Décès	10 827	10 516	10 516	31 858

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 108. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario D2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	3 423	- 14 153	- 14 153	- 24 883
Consultations chez le médecin généraliste	9	- 4 181	- 4 181	- 8 352
Hospitalisations	354	- 183	- 183	- 13
Décès	197	- 41	- 41	114

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 109. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario D2

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 410 134 €	3 309 064 €	3 309 064 €	10 028 262 €
Hospitalisation	80 708 675 €	78 373 250 €	78 373 250 €	237 455 174 €
Total	297 878 322 €	355 129 614 €	355 129 614 €	1 008 137 550 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 110. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario D2

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	165 €	- 77 549 €	- 77 549 €	- 154 934 €
Hospitalisation	1 179 714 €	- 610 991 €	- 610 991 €	- 42 269 €
Total	22 984 055 €	77 248 694 €	77 248 694 €	177 481 444 €
Variation (%)	8,4 %	27,8 %	27,8 %	21,4 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario D3 – Parts de marché constantes de EFLUELDA

Tableau 111. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario D3

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	23 868	23 705	23 705	71 278
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	756 652	751 030	751 030	2 258 712
Consultations chez le médecin généraliste	179 712	178 377	178 377	536 467
Hospitalisations	23 334	23 161	23 161	69 656
Décès	10 392	10 315	10 315	31 021

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 112. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario D3

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 17 319	- 17 640	- 17 640	- 52 598
Consultations chez le médecin généraliste	- 4 113	- 4 190	- 4 190	- 12 493
Hospitalisations	- 534	- 544	- 544	- 1 622
Décès	- 238	- 242	- 242	- 722

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 113. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario D3

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 333 665 €	3 308 896 €	3 308 896 €	9 951 458 €
Hospitalisation	77 749 364 €	77 171 689 €	77 171 689 €	232 092 742 €
Total	314 538 569 €	322 746 227 €	327 233 078 €	964 517 874 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 114. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario D3

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 76 304 €	- 77 717 €	- 77 717 €	- 231 738 €
Hospitalisation	- 1 779 597 €	- 1 812 552 €	- 1 812 552 €	- 5 404 701 €
Total	39 644 303 €	44 865 307 €	49 352 158 €	133 861 767 €
Variation (%)	14,4 %	16,1 %	17,8 %	16,1 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 115. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario E1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	747 465	742 164	742 164	2 231 792
Consultations chez le médecin généraliste	177 530	176 271	176 271	530 073
Hospitalisations	23 051	22 888	22 888	68 826
Décès	10 266	10 193	10 193	30 652
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	728 542	703 677	703 677	2 135 897
Consultations chez le médecin généraliste	173 036	167 130	167 130	507 297
Hospitalisations	22 468	21 701	21 701	65 869
Décès	10 006	9 664	9 664	29 335

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 116. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario E1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 18 923	- 38 486	- 38 486	- 95 896
Consultations chez le médecin généraliste	- 4 494	- 9 141	- 9 141	- 22 776
Hospitalisations	- 584	- 1 187	- 1 187	- 2 957
Décès	- 260	- 529	- 529	- 1 317

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 117. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario E1

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 293 190 €	3 269 834 €	3 269 834 €	9 832 857 €
Hospitalisation	76 805 366 €	76 260 647 €	76 260 647 €	229 326 660 €

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Total	289 827 534 €	292 814 188 €	292 814 188 €	875 455 910 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 209 820 €	3 100 269 €	3 100 269 €	9 410 359 €
Hospitalisation	74 860 992 €	72 305 988 €	72 305 988 €	219 472 967 €
Total	337 955 773 €	400 491 623 €	400 491 623 €	1 138 939 019 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 118. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario E1

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 83 369 €	- 169 564 €	- 169 564 €	- 422 498 €
Hospitalisation	- 1 944 374 €	- 3 954 659 €	- 3 954 659 €	- 9 853 693 €
Total	48 128 238 €	107 677 435 €	107 677 435 €	263 483 108 €
Variation (%)	16,6 %	36,8 %	36,8 %	30,1 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Scénario E2 – -5 points de couverture vaccinale

Tableau 119. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario E2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	800 477	795 175	795 175	2 390 827
Consultations chez le médecin généraliste	190 121	188 862	188 862	567 846
Hospitalisations	24 686	24 522	24 522	73 731
Décès	10 994	10 921	10 921	32 836
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	784 761	763 103	763 103	2 310 968
Consultations chez le médecin généraliste	186 389	181 245	181 245	548 878
Hospitalisations	24 201	23 533	23 533	71 268
Décès	10 778	10 481	10 481	31 739

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 120. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario E2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 15 715	- 32 072	- 32 072	- 79 859
Consultations chez le médecin généraliste	- 3 733	- 7 617	- 7 617	- 18 967
Hospitalisations	- 485	- 989	- 989	- 2 463
Décès	- 216	- 440	- 440	- 1 097

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 121. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario E2

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 526 749 €	3 503 393 €	3 503 393 €	10 533 535 €
Hospitalisation	82 252 555 €	81 707 836 €	81 707 836 €	245 668 227 €
Total	259 960 998 €	262 947 652 €	262 947 652 €	785 856 302 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 457 510 €	3 362 090 €	3 362 090 €	10 181 690 €
Hospitalisation	80 637 736 €	78 412 287 €	78 412 287 €	237 462 309 €
Total	299 931 908 €	352 678 848 €	352 678 848 €	1 005 289 604 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 122. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario E2

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 69 239 €	- 141 304 €	- 141 304 €	- 351 846 €
Hospitalisation	- 1 614 819 €	- 3 295 549 €	- 3 295 549 €	- 8 205 918 €
Total	39 970 910 €	89 731 196 €	89 731 196 €	219 433 301 €
Variation (%)	15,4 %	34,1 %	34,1 %	27,9 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.8.2.4. Non-inclusion de FLUAD®

Tableau 123. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario sans FLUAD

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	773 971	768 670	768 670	2 311 310
Consultations chez le médecin généraliste	183 826	182 567	182 567	548 959
Hospitalisations	23 868	23 705	23 705	71 278
Décès	10 630	10 557	10 557	31 744
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	754 574	721 395	721 395	2 197 364
Consultations chez le médecin généraliste	179 219	171 339	171 339	521 896
Hospitalisations	23 270	22 247	22 247	67 764
Décès	10 363	9 908	9 908	30 179

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 124. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario sans FLUAD

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 19 397	- 47 274	- 47 274	- 113 946
Consultations chez le médecin généraliste	- 4 607	- 11 228	- 11 228	- 27 063
Hospitalisations	- 598	- 1 458	- 1 458	- 3 514
Décès	- 266	- 649	- 649	- 1 565

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 125. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario sans FLUAD

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	3 409 969 €	3 386 613 €	3 386 613 €	10 183 196 €
Hospitalisation	79 528 960 €	78 984 241 €	78 984 241 €	237 497 443 €
Total	274 894 266 €	277 880 920 €	277 880 920 €	830 656 106 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	3 324 509 €	3 178 332 €	3 178 332 €	9 681 173 €
Hospitalisation	77 535 812 €	74 126 602 €	74 126 602 €	225 789 015 €

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Total	314 361 981 €	374 070 423 €	374 070 423 €	1 062 502 827 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 126. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario sans FLUAD

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 85 460 €	- 208 281 €	- 208 281 €	- 502 023 €
Hospitalisation	- 1 993 148 €	- 4 857 640 €	- 4 857 640 €	- 11 708 428 €
Total	39 467 715 €	96 189 503 €	96 189 503 €	231 846 720 €
Variation (%)	14,4%	34,6 %	34,6 %	27,9 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

5.8.2.5. Scénarios multivariés sur l'efficacité vaccinale

Scénario F1 simulant une saison grippale dans laquelle l'efficacité des vaccins est minimale

Tableau 127. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario F1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	537 480	533 798	533 798	1 605 076
Consultations chez le médecin généraliste	77 427	76 897	76 897	231 221
Hospitalisations	6 358	6 314	6 314	18 986
Décès	7 597	7 545	7 545	22 686
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	532 907	524 484	524 484	1 581 876
Consultations chez le médecin généraliste	76 768	75 555	75 555	227 879
Hospitalisations	6 304	6 204	6 204	18 711
Décès	7 532	7 413	7 413	22 358

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 128. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario F1

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 4 572	- 9 314	- 9 314	- 23 200
Consultations chez le médecin généraliste	- 659	- 1 342	- 1 342	- 3 342
Hospitalisations	- 54	- 110	- 110	- 274
Décès	- 65	- 132	- 132	- 328

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 129. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario F1

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	1 436 273 €	1 426 435 €	1 426 435 €	4 289 144 €
Hospitalisation	21 183 338 €	21 038 246 €	21 038 246 €	63 259 830 €
Total	214 574 947 €	217 974 747 €	217 974 747 €	650 524 441 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	1 424 055 €	1 401 547 €	1 401 547 €	4 227 148 €
Hospitalisation	21 003 134 €	20 671 165 €	20 671 165 €	62 345 464 €
Total	260 288 000 €	320 067 630 €	320 067 630 €	900 423 261 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 130. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario F1

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 12 218 €	- 24 889 €	- 24 889 €	- 61 996 €
Hospitalisation	- 180 203 €	- 367 081 €	- 367 081 €	- 914 366 €
Total	45 713 053 €	102 092 884 €	102 092 884 €	249 898 820 €
Variation (%)	21,3 %	46,8 %	46,8 %	38,4 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 131. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario F2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Cas de grippe	1 074 959	1 067 597	1 067 597	3 210 152
Consultations chez le médecin généraliste	443 355	440 319	440 319	1 323 993
Hospitalisations	38 830	38 564	38 564	115 959
Décès	15 194	15 090	15 090	45 373

Résultats	S1	S2	S3	Total
Scénario avec EFLUELDA				
Cas de grippe	1 038 679	993 693	993 693	3 026 066
Consultations chez le médecin généraliste	428 392	409 838	409 838	1 248 068
Hospitalisations	37 520	35 895	35 895	109 310
Décès	14 681	14 045	14 045	42 771

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 132. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario F2

Résultats	S1	S2	S3	Total
Cas de grippe	- 36 280	- 73 903	- 73 903	- 184 087
Consultations chez le médecin généraliste	- 14 963	- 30 481	- 30 481	- 75 925
Hospitalisations	- 1 311	- 2 670	- 2 670	- 6 650
Décès	- 513	- 1 045	- 1 045	- 2 602

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 133. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario F2

Postes de coûts par scénario	S1	S2	S3	Total
Scénario sans EFLUELDA				
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	8 224 242 €	8 167 912 €	8 167 912 €	24 560 065 €
Hospitalisation	129 381 719 €	128 495 543 €	128 495 543 €	386 372 805 €
Total	329 561 298 €	332 173 520 €	332 173 520 €	993 908 337 €
Scénario avec EFLUELDA				
Acquisition du vaccin (TIV DS)				
Acquisition du vaccin (FLUAD)				
Acquisition du vaccin (TIV HD)				
Administration (TIV DS)				
Administration (FLUAD)				
Administration (TIV HD)				
Consultation chez le médecin généraliste	7 946 674 €	7 602 495 €	7 602 495 €	23 151 664 €
Hospitalisation	125 015 086 €	119 600 550 €	119 600 550 €	364 216 186 €
Total	370 822 571 €	425 197 963 €	425 197 963 €	1 221 218 498 €

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Tableau 134. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario F2

Postes de coûts	S1	S2	S3	Total
Acquisition des vaccins				
Administration				
Consultation chez le médecin généraliste	- 277 568 €	- 565 417 €	- 565 417 €	- 1 408 401 €
Hospitalisation	- 4 366 633 €	- 8 894 993 €	- 8 894 993 €	- 22 156 619 €
Total	41 261 273 €	93 024 444 €	93 024 444 €	227 310 161 €
Variation (%)	12,5 %	28,0 %	28,0 %	22,9 %

Source : rapport technique de l'industriel de février 2025

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	120
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	121

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 14/10/2024) ;
- Rapport technique « EFLUELDA – Rapport de l'analyse d'efficience » (version du 14/10/2024 et version actualisée du 17/02/2025) ;
- Version électronique de modèle économique au format Excel (version du 14/10/2024 et version actualisée du 17/02/2025) ;
- Rapport technique « EFLUELDA – Rapport de l'analyse d'impact budgétaire » (version du 14/10/2024 et version actualisée du 17/02/2025) ;
- Version électronique de modèle d'impact budgétaire au format Excel (version du 14/10/2024 et version actualisée du 17/02/2025) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 03/02/2025.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Annexes du rapport technique de l'analyse de l'efficience (Rapport FARDOGRIP, Rapport DRIVEN, RSL actualisée portant sur les données de qualité de vie, détails du calcul du coût d'hospitalisation ...).

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 17/02/2025.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

PREAMBULE

1. **Les données cliniques, épidémiologiques et de qualité de vie utilisées dans la modélisation n'ont pas été actualisées depuis la précédente évaluation économique d'EFLUELDA QIV réalisée en 2020. Une mise à jour des revues systématiques de la littérature (RSL) est attendue et doit être présentée.**

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

2. Seule la population de France métropolitaine est considérée dans l'analyse. Pouvez-vous justifier ce choix, en précisant si les saisons grippales entre la France métropolitaine et d'outre-

mer (située dans l'hémisphère nord) implique des différences cliniques, ou s'il s'agit uniquement d'un décalage temporel ?

3. Compte tenu d'une morbidité et mortalité différentes entre les classes d'âge modélisées, pouvez-vous réaliser une analyse de l'efficacité dans la sous-population des 65-74 ans ?

Stratégies comparées

4. **Le vaccin FLUAD, ayant obtenu une AMM en 2020 sous sa forme quadrivalente et en 2024 sous sa forme trivalente, est recommandé dans l'indication évaluée, et pourrait être commercialisé lors de la prochaine campagne de vaccination 2025/2026 (DGS urgent du 06/01/2025). Pouvez-vous présenter les données cliniques sur l'efficacité de FLUAD par rapport à EFLUELDA et aux vaccins TIV SD ? Et, envisager son intégration dans l'analyse de référence sur la base d'hypothèses étayées et plausibles sur son efficacité et son prix ?**

Taux d'actualisation

5. Conformément aux recommandations, pouvez-vous appliquer un taux d'actualisation de 1,5 % au-delà de 30 ans ?

CHOIX DE MODELISATION

Contexte épidémiologique et sources de données retenues

6. **En lien avec la question 1, il est attendu que les données, notamment mobilisées pour l'estimation des probabilités associées aux événements, soient issues de sources récentes, de bon niveau de preuve, et sur la même temporalité, pour tenir compte des impacts éventuels de la pandémie de COVID sur la dynamique épidémiologique de la grippe (virulence, réponse vaccinale) et sur les pratiques de soins, et de tirer parti des nouveaux indicateurs disponibles.**
7. Dans le cas où les données identifiées lors de la mise à jour de la RSL ne seraient pas adaptées, pouvez-vous discuter de la transposabilité des données retenues au contexte actuel et aux choix et hypothèses de l'analyse économique ?

Explication : l'absence d'actualisation des données épidémiologiques repose sur l'argument d'un « retour à une épidémiologie grippale similaire aux saisons pré-Covid sur les saisons 2022/2023 et 2023/2024 ». Pouvez-vous objectiver ce choix en présentant, par exemple, l'évolution de l'incidence des cas de grippe, des hospitalisations, et des décès attribuables à la grippe au cours des 10 dernières années, et en commentant les tendances observées sur les dernières saisons (2022/2023 – 2023/2024) à celles d'avant 2020 ?

Efficacité vaccinale et couverture vaccinale

8. Concernant les sources de données considérées pour l'estimation de l'efficacité vaccinale contre les cas de grippe diagnostiqués biologiquement :
 - a. **pouvez-vous discuter des limites liées à l'estimation de l'efficacité vaccinale d'EFLUELDA vs les vaccins TIV SD de 24,2% issue de l'essai clinique FIM12 dans la mesure où une différence statistiquement significative a été observée seulement pour la souche H3N2 (EVr de 22,88% [IC 95% : 5,43 ; 37,20]) ?**
 - b. pouvez-vous justifier les choix adoptés sur la saisonnalité de la grippe dans la modélisation notamment en fournissant des données rétrospectives sur les souches circulantes vs. celles couvertes par les vaccins antigrippaux au cours des précédentes épidémies grippales ?

9. L'estimation du taux de couverture des vaccins antigrippaux repose sur les données rapportées par Santé Publique France pour les saisons grippales 2019-2020 à 2023-2024. Pouvez-vous justifier le choix des saisons considérées, incluant la période particulière de la pandémie de COVID-19, et qu'un retour vers des taux pré-pandémie est observé au cours des dernières saisons ?

Explication : le taux de CV n'influence pas le RDCR, mais il impacte le différentiel d'événements (consultations, hospitalisations et décès évités...).

Probabilités associées aux événements : consultation, hospitalisation, et décès attribuables à la grippe

10. Dans le modèle EXCEL, le nombre de patients hospitalisés pour grippe (approche 1) semble être estimé en considérant le taux de couverture vaccinale, le taux d'attaque, la proportion entre la souche A/B et une efficacité vaccinale sur le risque d'hospitalisation de 29.33% (onglet calc.DT.probs de l'excel) ? Veuillez clarifier l'approche, en présentant notamment la source de données retenue pour estimer cette efficacité vaccinale, et la discuter au regard des résultats observés dans l'essai FIM 12 et dans la littérature.
11. Dans l'Annexe 3 sur l'étude Fardogrip, pouvez-vous justifier le choix des motifs d'hospitalisation (cause respiratoire) et de décès (toutes causes) pour l'estimation des probabilités d'hospitalisation ou de décès conditionnelle à un grippe ?
12. Pouvez-vous présenter et justifier la proportion de patients ayant à la fois une consultation chez le médecin et une hospitalisation dans la modélisation ?
13. Pouvez-vous discuter la différence des taux de consultation chez le médecin appliqués entre les patients âgés de 65-75 ans et les patients âgés de plus de 75 ans ?

Mortalité

14. Pouvez-vous justifier l'utilisation des données de l'INSEE (2019-2021) pour le calcul des probabilités de décès de la population générale ? Selon les éléments apportés, et l'impact sur le résultat, ce choix pourra être révisé.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Les questions de cette section concernant les sources de données de qualité de vie mobilisées sont à lier avec les éléments de réponses apportées à la question 1.

15. Concernant l'étude de Turner et al. (2003), mobilisée pour l'estimation de la perte d'utilité associée à un jour de grippe, la méthode utilisée dans cette étude semble mobiliser une échelle visuelle, non recommandée par le guide méthodologique de la HAS de 2020. Il est attendu la mobilisation d'une approche conforme aux recommandations.
16. Concernant la source mobilisée pour estimer la perte d'utilité associée à l'hospitalisation (0,018 QALY), la source citée ne correspond pas à l'étude mesurant cette estimation. Pouvez-vous :
- a. fournir l'étude originale, vérifier la valeur de la perte d'utilité associée à l'hospitalisation et présenter la méthode utilisée pour l'estimer (questionnaire, méthode de révélation des préférences, méthode d'estimation ...) ?
 - b. discuter de la transposabilité d'un décrement d'utilité mesuré dans une population générale à une population âgée de plus de 65 ans, correspondant à la population simulée ?

Par ailleurs, il conviendra de veiller à ce que les décréments qui sont appliquées aux scores d'utilité de base de la population générale reposent sur une même version de questionnaire EQ-5D.

17. Pouvez-vous décrire comment, dans le modèle, les années de vie gagnées des patients qui ne décèdent pas de l'infection sont ajustées par la qualité de vie selon l'âge des individus ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

18. Pouvez-vous davantage discuter le rationnel concernant le choix des postes de coûts valorisés notamment au regard de la perspective collective choisie ? De manière plus générale, cela questionne le choix d'une structure de modèle simplifiée d'arbre de décision.
19. **Il est supposé un maintien du prix entre les vaccins QIV pré-existants et TIV SD qui seront disponibles durant la prochaine campagne vaccinale. Pouvez-vous considérer le dernier prix disponible sur la Base des médicaments et Informations Tarifaires (BDM-IT) des vaccins TIV SD et/ou émettre des hypothèses plus plausibles sur leur prix ? Des analyses de sensibilité en scénario testant des variations de prix à la hausse et à la baisse pourront être conduites.**
20. Le coût d'une hospitalisation pour grippe intégré dans le modèle correspond au coût moyen des séjours en hospitalisation conventionnelle (MCO) et en soins de suite et de réadaptation (SSR) issu de l'étude FARDOGRIP (2019). Pouvez-vous :
- a. détailler la méthode de valorisation (DP/DR) et le coût moyen retenu (avant actualisation) ?
 - b. discuter l'estimation d'un coût de l'hospitalisation indépendamment de la catégorie de l'âge ?
 - c. préciser la part de patients admis en SSR après une hospitalisation conventionnelle ?
 - d. en lien avec la question 7, discuter de la pertinence de la mobilisation de cette source conduite sur le PMSI pendant la période 2012-2018 au regard des changements de prise en charge hospitalier faisant suite à la pandémie de COVID ?
 - e. comparer et discuter ce coût au coût moyen de production d'un séjour pour grippe ?

VALIDATION

21. **Les informations présentées dans la section « 6.6.1. Validation interne » correspondent en réalité à la vérification technique du modèle. Pouvez-vous mener l'exercice de validation interne ? En cas d'écarts entre les événements modélisés et observés, une discussion est attendue.**
22. **Concernant la validation externe, pouvez-vous compléter l'exercice :**
- a. **avec des données externes plus récentes ? En particulier, veuillez fournir l'article sous la référence numéro 11 et présenter ses résultats.**
 - b. **avec une discussion des différences observées sur le nombre de cas de grippe, d'hospitalisation, et de décès entre les données de la littérature et les simulations du modèle (tableau 26 p.71 du rapport technique) ?**
23. Pouvez-vous mener et présenter l'exercice de validation croisée ? Il est particulièrement attendue une comparaison avec des études mobilisant un modèle de Markov et une discussion sur la différence de RDCR (Raviotta et al. 2016 et France et al. 2018, cf. tableau 13 p.45) ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

24. Concernant les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres, pouvez-vous modifier les bornes inférieures et supérieures des scores d'utilité de la population générale en calculant les intervalles de confiance à partir des écarts-types disponibles dans l'étude mobilisée pour informer l'utilité de base de la population générale ?
25. **Selon les modifications apportées en réponse aux questions précédentes, pouvez-vous à minima présenter une analyse de sensibilité en scénario mobilisant les données épidémiologies estimées sur les saisons post-pandémie COVID ?**
26. **Pouvez-vous présenter différentes analyses de sensibilité en scénario dans lesquelles plusieurs variables épidémiologiques et cliniques seraient modifiées conjointement, afin de refléter divers scénarios populationnels que vous exposerez au préalable, concernant notamment l'évolution de la force d'infection, de la couverture vaccinale et de l'efficacité vaccinale (par exemple scénario d'échappement) ?**
27. Concernant le scénario A1 (tableau 38, p. 87), il semble que le taux de 14,4 % issu de l'étude de Lee et al. (2023) se rapporte au critère « hospitalisation pour grippe ou pneumonie », et non spécifiquement à celui des hospitalisations attribuables à la grippe (11,2%). Pouvez-vous clarifier ce point et, le cas échéant, actualiser ce scénario ?
28. Pouvez-vous discuter de la portée du scénario B3, qui teste une efficacité relative d'EFLUELDA sur les infections fondées sur les résultats de l'étude DRIVEN, compte tenu de la période d'analyse, des vaccins comparés, des biais de l'étude et de son objectif d'informer une EV sur le risque d'hospitalisation pour grippe (et non sur les cas de grippe confirmée biologiquement) ? Veuillez joindre en Annexe le rapport présentant la méthode d'appariement menée dans cette étude.

Explication : les résultats semblent indiquer la présence de facteurs de confusion résiduels dus au biais d'indication (HD priorisé pour les sujets présentant de multiples comorbidités).

29. Concernant l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous vérifier et justifier les paramètres des distributions statistiques considérées (taux d'attaque, EV, probabilité de consultation médicale, décrétement associé à l'hospitalisation) ?

PRESENTATION DES RESULTATS

30. En complément des résultats exprimés pour un patient moyen, pouvez-vous exprimer les résultats de coûts et de bénéfice de santé (QALY, AV et principaux événements) au sein des sous-populations d'analyse (65-74 ans et >75 ans) ?
31. **Pouvez-vous détailler l'estimation des QALY totaux perdus par stratégie en indiquant les QALY perdus liés aux décès prématurés et ceux liés aux événements modélisés ?**
32. Pouvez-vous présenter l'ensemble des résultats des analyses de sensibilité en scénario et déterministes en pourcentage de variation du RDCR par rapport à l'analyse de référence ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB. **Notamment, les demandes de modifications sont reportées dans le tableau ci-dessous :**

Population d'analyse	Justifier la prise en compte uniquement des individus de France métropolitaine, et le cas échéant inclure ceux résidant en outre-mer
Taux de couverture vaccinale et données épidémiologiques	Actualiser les données selon les éléments de réponses apportées
Options comparées	Justifier le choix des comparateurs retenus, et le cas échéant inclusion de FLUAD TIV à partir d'hypothèse de prix, de part de marché et d'efficacité étayés

POPULATION CIBLE ET REJOINTE

1. La population cible est supposée constante pour les trois saisons de vaccination de l'horizon temporel étudié. Pouvez-vous considérer la croissance démographique de la population française ? Une analyse de sensibilité en scénario ne prenant pas en compte cette croissance peut être attendue afin de tester l'incertitude liée à la dynamique de cette croissance ?

PARTS DE MARCHE

2. Pouvez-vous davantage discuter l'estimation des parts de marché et leurs évolutions sur une dynamique identique à celle du vaccin quadrivalent pendant les saisons 2021/2022 à 2023/2024 plutôt qu'une projection continue sur l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire ?

COÛTS

3. **En cohérence avec l'analyse d'efficacité, pouvez-vous actualiser le prix des vaccins TIV SD de l'analyse principale ? Des analyses de sensibilité en scénario pourront être ajoutées pour tester l'impact des prix des comparateurs sur l'impact budgétaire.**
4. Au regard de la perspective de l'analyse d'impact budgétaire, il est nécessaire de valoriser l'ensemble des postes de coûts avec les tarifs de l'assurance maladie. Pouvez-vous mobiliser les tarifs de l'ATIH pour valoriser les hospitalisations ?

ANALYSE DE SENSIBILITE

5. **L'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres n'a pas été menée. Pouvez-vous la conduire, en justifiant le choix des bornes de variation considérées pour l'ensemble des paramètres ?**
6. **En cohérence avec l'analyse de l'efficacité, pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario sur la projection de la population rejointe, reflétant des évolutions du contexte épidémiologique et clinique sur 3 saisons (taux d'attaque, couverture vaccinale, EV) ?**

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle (Approche 1) retenue en analyse de référence	53
Figure 2. Structure du modèle (Approche 2) testée en analyse de sensibilité	53
Figure 3. Evolution hebdomadaire des taux de consultations pour syndrome grippal en France hexagonale de S40 à S15 pour les saisons 2017-18 à 2023-24 : pourcentage parmi les actes (SOS Médecins) et taux de consultations pour 100 000 habitants (réseau Sentinelles)	54
Figure 4. Frontière d'efficience	81
Figure 5. Graphique de Tornado – Les dix paramètres les plus impactant	83
Figure 6. Diagramme du nuage de points	83
Figure 7 : Courbe d'acceptabilité	84
Figure 8. Structure du modèle simulant le monde sans et le monde avec EFLUELDA	88
Figure 9. Diagramme de Tornado des 10 paramètres influençant le plus l'analyse d'impact budgétaire	97

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	10
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Contexte administratif*	13
Tableau 4. Contexte clinique	14
Tableau 5. Essais cliniques en cours	14
Tableau 6 Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur l'approche et définition des hospitalisations)	35
Tableau 7 Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur les paramètres d'efficacité des vaccins)	36
Tableau 8 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario sur les normes d'utilité)	36
Tableau 9 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario multivariés)	37
Tableau 10. Principales caractéristiques de l'étude FIM 12 (15)	48
Tableau 11. Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV DS pour la prévention des cas de grippe biologiquement confirmée, toutes souches confondues et associée à un syndrome grippal défini par le protocole – Population <i>per protocol</i> – Etude FIM 12	49
Tableau 12. Efficacité vaccinale relative de TIV HD par rapport à TIV DS contre les hospitalisations toutes causes confondues et les événements cardio-respiratoires graves potentiellement liés à la grippe et les taux des événements correspondants dans chacun des 2 groupes de vaccins de l'étude FIM 12	50

Tableau 13 : Efficacité du vaccin HD par rapport au vaccin DS sur la réduction de la grippe et de ses complications sévères issue de la méta-analyse Lee et al 2023	51
Tableau 14. Choix structurants de l'analyse de référence	51
Tableau 15. Données démographiques France entière (Données de l'INSEE)	52
Tableau 16. Taux de couverture vaccinale (SPF)	52
Tableau 17. Données cliniques et épidémiologiques	55
Tableau 18. Cas de grippe estimés par saison grippales	55
Tableau 19 : Calcul de la probabilité de consultation médicale conditionnelle à un cas de grippe	56
Tableau 20. Calcul de la probabilité de décès conditionnelle à un grippe (56)	56
Tableau 21. Calcul des taux d'hospitalisation attribuables à la grippe (56)	57
Tableau 22. Paramètres d'efficacité pour TIV DS	57
Tableau 23 : Mortalité générale toutes causes confondues	57
Tableau 24. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	58
Tableau 25. Scores d'utilité retenus dans le modèle	60
Tableau 26. Synthèse des hypothèses spécifiques à la qualité de vie	60
Tableau 27. Coûts unitaires des ressources	61
Tableau 28. Description des paramètres testés pour la validation interne du modèle	62
Tableau 29. Comparaison des données de la littérature et des résultats simulés par le modèle	63
Tableau 30. Synthèse de la validation croisée	64
Tableau 31. Scénarios évaluant l'impact de la définition d'hospitalisation et de l'approche	65
Tableau 32. Scénarios évaluant l'impact de l'efficacité vaccinale pour TIV DS	65
Tableau 33. Scénarios multivariés testant les paramètres des saison grippales	67
Tableau 34. Analyse de sensibilité déterministe	68
Tableau 35. Analyse de sensibilité probabiliste	69
Tableau 36. Résultats en QALY et années de vie gagnées - population totale*	71
Tableau 37. Résultats en QALY et années de vie gagnées - par personne	71
Tableau 38. Résultats cliniquement importants simulés par le modèle – population totale	71
Tableau 39. Coûts par poste – population totale	72
Tableau 40. Coûts par poste - par personne	72
Tableau 41. Résultats de l'analyse de référence	72
Tableau 42. Résultats en QALY et années de vie gagnées - par personne (65-74 ans)	72
Tableau 43 : Coûts par poste – par personne (65-74 ans)	73
Tableau 44. Résultats de l'analyse de référence, sous-population (65-74 ans)	73
Tableau 45. Résultats en QALY et années de vie gagnées - par personne (75 ans et plus)	73
Tableau 46. Coûts par poste - par personne (75 ans et plus)	73
Tableau 47. Résultats de l'analyse de référence, sous-population (75 ans et plus)	73

Tableau 48. Résultats différentiels en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA comparé à TIV DS – population totale (scénarios sur l’approche et définition des hospitalisations)	74
Tableau 49. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur l’approche et définition des hospitalisations)	75
Tableau 50. Résultats différentiels en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA® comparé à TIV DS – population totale (scénarii sur les paramètres d’efficacité des vaccins)	75
Tableau 51 : Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénarii sur les paramètres d’efficacité des vaccins)	76
Tableau 52. Résultats en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA® comparé à TIV DS – population totale (scénarii sur les paramètres d’efficacité des vaccins)	76
Tableau 53. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario sur les normes d’utilité)	77
Tableau 54. Résultats différentiels en coût pour EFLUELDA comparé à TIV DS – population totale (scénarii sur les paramètres de coût)	77
Tableau 55. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario sur les données de coût)	78
Tableau 56. Résultats en QALY, en impact clinique, en années de vie gagnées et en coût pour EFLUELDA® comparé à TIV DS – population totale (scénarii multivariés)	78
Tableau 57. Résultats des analyses de sensibilité en scénario – par personne (scénario multivariés)	79
Tableau 58. Construction de la frontière d’efficience	81
Tableau 59. Résultats de l’ASD sur les variables du modèle	82
Tableau 60. Estimation de la population cible	85
Tableau 61. Vaccins à dose standard remboursables en France	86
Tableau 62. Distribution des parts de marché projetées sans l’introduction du vaccin HD	87
Tableau 63. Parts de marché des différents vaccins antigrippaux considérées dans l’analyse de référence et les analyses de scénario	87
Tableau 64. Paramètres épidémiologiques du modèle	89
Tableau 65. Coûts unitaires des ressources	89
Tableau 66. Description des scénarios portant sur la définition des hospitalisations	91
Tableau 67. Description des scénarios de variations du prix PPTTC de EFLUELDA	91
Tableau 68. Description des scénarios portant sur les parts de marché	92
Tableau 69. Description des scénarios portant sur la couverture vaccinale	92
Tableau 70. Description du scénario portant sur la non-inclusion de FLUAD	92
Tableau 71. Description des scénarios multivariés	93
Tableau 72. Synthèse des hypothèses spécifiques à la mesure et valorisation des coûts	94

Tableau 73. Populations cible et rejointes, avec ou sans EFLUELDA – Analyse de référence	95
Tableau 74. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Analyse de référence	95
Tableau 75. Différences des événements – Analyse de référence	96
Tableau 76. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, avec ou sans EFLUELDA – Analyse de référence	96
Tableau 77. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – analyse de référence	96
Tableau 78. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur l'impact budgétaire cumulé	97
Tableau 79. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Scénario A1	98
Tableau 80. Différences des événements entre les deux scénarios – Scénario A1	98
Tableau 81. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario A1	98
Tableau 82. Impact budgétaire – Scénario A1	99
Tableau 83. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario A2	99
Tableau 84. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario A2	99
Tableau 85. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario A2	100
Tableau 86. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario A2	100
Tableau 87. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario A3	100
Tableau 88. Différence des événements entre les deux scénarios – Scénario A3	101
Tableau 89. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario A3	101
Tableau 90. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario A3	101
Tableau 91. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Scénario B1	102
Tableau 92. Différences des événements entre les deux scénarios – Scénario B1	102
Tableau 93. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario B1	102
Tableau 94. Impact budgétaire – Scénario B1	103
Tableau 95. Résultats des événements avec ou sans EFLUELDA – Scénario B2	103
Tableau 96. Différences des événements entre les deux scénarios – Scénario B2	104
Tableau 97. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario B2	104
Tableau 98. Impact budgétaire – Scénario B2	104
Tableau 99. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario C1	105
Tableau 100. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario 1.B	105
Tableau 101. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario C2	106
Tableau 102. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario C2	106

Tableau 103. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario D1	107
Tableau 104. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario D1	107
Tableau 105. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario D1	107
Tableau 106. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario D1	108
Tableau 107. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario D2	108
Tableau 108. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario D2	108
Tableau 109. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario D2	109
Tableau 110. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario D2	109
Tableau 111. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario D3	109
Tableau 112. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario D3	110
Tableau 113. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario D3	110
Tableau 114. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario D3	111
Tableau 115. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario E1	111
Tableau 116. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario E1	111
Tableau 117. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario E1	111
Tableau 118. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario E1	112
Tableau 119. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario E2	112
Tableau 120. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario E2	113
Tableau 121. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario E2	113
Tableau 122. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario E2	113
Tableau 123. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario sans FLUAD	114
Tableau 124. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario sans FLUAD	114
Tableau 125. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario sans FLUAD	114
Tableau 126. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario sans FLUAD	115
Tableau 127. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario F1	115
Tableau 128. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario F1	115
Tableau 129. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario F1	116
Tableau 130. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario F1	116
Tableau 131. Résultats des événements, selon les deux scénarios – Scénario F2	116

Tableau 132. Différence des événements cliniques entre les deux scénarios – Scénario F2	117
Tableau 133. Dépenses annuelles et cumulées par postes de coûts, selon les deux scénarios – Scénario F2	117
Tableau 134. Impact budgétaire annuel et cumulé par postes de coûts – Scénario F2	118

Références bibliographiques

1. Annonce des recommandations relatives à la composition des vaccins antigrippaux pour la saison grippale 2024-2025 dans l'hémisphère Nord. 2024. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/23-02-2024-recommendations-announced-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>
2. EU recommendations for 2025/2026 seasonal flu vaccine composition | European Medicines Agency (EMA). 2025. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-recommendations-2025-2026-seasonal-flu-vaccine-composition>
3. Haute Autorité de Santé. Place du vaccin quadrivalent haute dose EFLUELDA dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les personnes de 65 ans et plus. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/reco_place_du_vaccin_quadrivalent_haute_dose_efluelda_dans_la_strategie_de_vaccination.pdf
4. Lemaitre M, Fouad F, Carrat F, Crépey P, Gaillat J, Gavazzi G, et al. Estimating the burden of influenza-related and associated hospitalizations and deaths in France: An eight-season data study, 2010-2018. *Influenza Other Respir Viruses*. juill 2022;16(4):717-25.
5. Nuttens C. Estimation of hospitalizations attributable to RSV infection in adults over 50 years old in France using a model based approach, 2010-2020. 2023.
6. Ministère de la Santé et de la Prévention. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2024. 2024. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_avr2024.pdf
7. Imran M, Puig-Barbera J, Ortiz JR, Fischer L, O'Brien D, Bonafede M, et al. Relative Effectiveness of MF59 Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine vs Nonadjuvanted Vaccines During the 2019–2020 Influenza Season. *Open Forum Infect Dis*. 1 mai 2022;9(5):ofac167.
8. Boikos C, McGovern I, Ortiz JR, Puig-Barberà J, Versage E, Haag M. Relative Vaccine Effectiveness of Adjuvanted Trivalent Influenza Vaccine over Three Consecutive Influenza Seasons in the United States. *Vaccines*. 2 sept 2022;10(9):1456.
9. McGovern I, Chastek B, Bancroft T, Webb N, Imran M, Pelton SI, et al. Relative vaccine effectiveness of MF59-adjuvanted vs high-dose trivalent inactivated influenza vaccines for prevention of test-confirmed influenza hospitalizations during the 2017-2020 influenza seasons. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. sept 2024;146:107160.
10. IQVIA. FARDOGRIP: Etude du fardeau de la grippe en France. (not published). 2019;
11. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X*. août 2023;14:100327.
12. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 15 mars 2021;39 Suppl 1:A24-35.
13. Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. mai 2018;36(23):3199-207.
14. Govaert TME, Masurel N, Dinant GJ, Kottnerus JA. The Efficacy of Influenza Vaccination in Elderly Individuals. 1994;

15. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 14 août 2014;371(7):635-45.
16. Bonmarin I, Belchior E, Lévy-Bruhl D. Impact of influenza vaccination on mortality in the French elderly population during the 2000–2009 period. *Vaccine*. févr 2015;33(9):1099-101.
17. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, Nealon J, Samson S, Dufournet M, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect*. 1 nov 2024;30(11):1453-9.
18. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine*. janv 2015;33(5):734-41.
19. Pivette M, Nicolay N, de Lauzun V, Hubert B. Characteristics of hospitalizations with an influenza diagnosis, France, 2012-2013 to 2016-2017 influenza seasons. *Influenza Other Respir Vi-ruses*. mai 2020;14(3):340-8.
20. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, Brown ST, Shim E, Nowalk MP, et al. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc*. oct 2016;64(10):2126-31.
21. France G, Wateska AR, Nowalk MP, DePasse J, Raviotta JM, Shim E, et al. Potential Cost-Effectiveness of a Universal Influenza Vaccine in Older Adults. *Innov Aging* [Internet]. 1 sept 2018 [cité 13 mars 2025];2(3). Disponible sur: <https://academic.oup.com/innovateage/article/doi/10.1093/geroni/igy035/5245890>
22. Rumi F, Basile M, Cicchetti A, Alvarez FP, Azzi MV, Muzii B. Cost-effectiveness for high dose quadrivalent versus the adjuvanted quadrivalent influenza vaccine in the Italian older adult population. *Front Public Health*. 2023;11:1200116.
23. Mao Z, Li X, Korsten K, Bont L, Butler C, Wildenbeest J, et al. Economic Burden and Health-Related Quality of Life of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Infection in European Community-Dwelling Older Adults. *J Infect Dis*. 12 août 2022;226(Supplement_1):S87-94.
24. Gautier L, Azzi J, Saba G, Bonnelye G, de Pourville G. Population norms in France with EQ-5D-5L: health states, value indexes, and VAS. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. déc 2023;24(9):1517-30.
25. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Sutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technol Assess*. nov 2003;7(35). Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta7350/>
26. Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med*. déc 2015;13(1):236.
27. Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1>

Abréviations et acronymes

ALD	Affection longue durée
AMI	Acte Technique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AR	Analyse de référence
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AV	Année de vie
BdM_IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BEH	Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CépiDC	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM	Classification Internationale des Maladies
CTV	Commission technique des vaccinations
CV	Couverture vaccinale
DAS	Diagnostic Associé Significatif
DP	Diagnostic Principal
DR	Diagnostic Relié
DS	Dose Standard
EMA	Agence Européenne du Médicament
EQ 5D	EuroQol 5 Dimensions
EV	Efficacité Vaccinale
EVr	Efficacité Vaccinale Relative
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de santé
HD	Haute Dose
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IFD	Indemnité forfaitaire de déplacement
IK	Indemnité kilométrique
IM	Intramusculaire
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

J.O.	Journal officiel
MAU	Majoration d'acte unique
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OSCOUR	Organisation de la surveillance coordonnée des urgences
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PFHT	Prix Fabricant Hors Taxes
PPTTC	Prix Public Toutes Taxes Comprises
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
QIV	Vaccin Inactivé Quadrivalent contre la grippe
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SPF	Santé Publique France
TIV	Vaccin Inactivé Trivalent contre la grippe
TIV DS	Vaccin Grippal Inactivé Trivalent Dose Standard
TIV HD	Vaccin Grippal Inactivé Trivalent Haute Dose
TTC	Toutes Taxes Comprises

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

