

Folia Pharmacotherapeutica mars 2022

Bon à savoir

Un vaccin antigrippal « haute dose » annoncé pour la saison grippale 2022-2023 : que sait-on de ce vaccin ?

Le fabricant (Sanofi Pasteur) annonce la disponibilité du vaccin grippal quadrivalent « haute dose » Efluelda® pour la saison grippale **2022-2023**. Efluelda® contient 60 µg d'antigène par souche grippale, au lieu de 15 µg d'antigène pour les vaccins « à dose standard » actuellement disponibles. Selon le RCP, Efluelda® est indiqué pour les personnes âgées de ≥ 60 ans. L'INAMI ne prévoit (01/01/2022¹) le remboursement d'Efluelda® que pour les personnes âgées de ≥ 65 ans qui séjournent dans un centre de soins résidentiels (p. ex. maisons de repos et de soins, centres de convalescence) ou dans une autre forme d'établissement. Suite à quelques questions adressées à la rédaction du CBIP au sujet de ce vaccin, nous parcourons brièvement les données disponibles.

Données d'efficacité et de sécurité

- **Réponse immunitaire induite par le vaccin antigrippal quadrivalent haute dose (ci-après « vaccin à 60 µg ») vs vaccin antigrippal quadrivalent à dose standard (ci-après « vaccin à 15 µg »)** : 1 étude (1 539 personnes ≥ 60 ans, saison 2019-2020) dans laquelle la réponse immunitaire (mesurée 4 semaines après la vaccination) était supérieure avec le vaccin à 60 µg.^{2,RCP}
- Il n'existe **pas d'études randomisées sur des critères d'évaluation clinique avec le vaccin quadrivalent à 60 µg**, ni par rapport à un placebo, ni par rapport à un vaccin quadrivalent à 15 µg.
- **Deux études randomisées sur des critères d'évaluation clinique ont été effectuées avec le vaccin trivalent à 60 µg vs le vaccin trivalent à 15 µg chez des personnes ≥ 65 ans** (les deux études sponsorisées par le fabricant).²⁻⁴ Une étude³ montre un avantage en faveur du vaccin à 60 µg en termes de survenue d'une grippe symptomatique (1,4 % vs 1,9 %, c.-à-d. 1 grippe symptomatique en moins pour 200 personnes vaccinées avec le vaccin à 60 µg au lieu du vaccin à 15 µg sur les 2 saisons grippales étudiées), sans effet sur la survenue d'une pneumonie ou la nécessité d'une hospitalisation. L'autre étude⁴ (randomisée par grappes) observe un avantage en faveur du vaccin à 60 µg en termes d'hospitalisation pour une affection respiratoire (3,4 % vs 3,9 %), même si la différence se situe à la limite de la signification statistique ; dans cette étude, les évaluations n'incluaient pas le dépistage de la grippe.



- La première étude³ a été conduite parmi 31 989 personnes ≥ 65 ans sur 2 saisons grippales (2011-2012 et 2012-2013) :
 - L'incidence de grippe symptomatique confirmée (critère d'évaluation principal, mesuré à partir de 2 semaines après la vaccination) était plus faible avec le vaccin à 60 μg qu'avec le vaccin à 15 μg : 288/15 990 (1,4 %) vs 301/15 993 (1,9 %). L'efficacité relative était 24,2 % supérieure avec le vaccin à 60 μg (IC à 95 % de 9,7 à 36,5). Cela correspond à 1 cas de grippe confirmée en moins pour 200 personnes vaccinées avec le vaccin à 60 μg plutôt qu'avec le vaccin à 15 μg (Number Needed to Vaccinate (NNV) de 200).
 - Il n'y avait pas de différence au niveau de l'incidence de pneumonie et d'hospitalisation (critères d'évaluation secondaires) dans les 30 jours suivant la grippe confirmée.
- La deuxième étude⁴ est une étude randomisée par grappes, assortie d'analyses complexes, conduite dans des maisons de repos et de soins américaines ($n = 53\,008$; 409 MRS pour le vaccin à 60 μg vs 414 MRS pour le vaccin à 15 μg ; saison 2013-2014) :
 - Le taux d'hospitalisation pour une affection respiratoire (définie comme une pneumopathie ou une affection pseudo-grippale) dans les 6 mois après la vaccination (critère d'évaluation principal ; calculé sur environ 38 000 personnes) s'élevait à 3,4 % (vaccin à 60 μg) vs 3,9 % (vaccin à 15 μg). La différence n'était statistiquement significative qu'après correction pour les caractéristiques propres aux patients et aux établissements (risque relatif de 0,873 ; IC à 95 % de 0,776 à 0,982).
 - Le taux d'hospitalisation toutes causes confondues (dans les 6 mois après la vaccination ; calculé sur la population totale de l'étude) s'élevait à 20,6 % (vaccin à 60 μg) vs 22,1 % (vaccin à 15 μg). Risque relatif de 0,933 ; IC à 95 % de 0,884 à 0,985.

- Une étude randomisée, menée chez 5 260 personnes âgées de 65 ans en moyenne (l'étude n'a donc pas été spécifiquement réalisée chez des personnes ≥ 65 ans) et courant un risque cardiovasculaire élevé, ne montre pas de différence en ce qui concerne le taux de mortalité globale ou d'hospitalisation pour motifs cardiorespiratoires (critère d'évaluation principal) en cas d'utilisation du vaccin trivalent à 60 μg par rapport au vaccin trivalent à 15 μg . L'étude s'est déroulée sur 3 saisons grippales (2016-2017, 2017-2018, 2018-2019).⁵ L'étude n'incluait ni recherche de grippe symptomatique, ni test de dépistage de la grippe.
- Pour ce qui concerne les **effets indésirables** des vaccins trivalents, les réactions locales (essentiellement douleur, rougeur et gonflement au niveau du site d'injection) sont plus fréquentes avec le vaccin à 60 μg qu'avec un vaccin à 15 μg (42 % vs 31 %). Quelques réactions systémiques sont également survenues un peu plus souvent (douleurs musculaires 21 % vs 18 % ; malaise 18 % vs 14 % ; maux de tête 17 % vs 14 %). D'après les études et l'expérience acquise après la mise sur le marché, entre autres aux États-Unis, rien n'indique que le risque d'effets indésirables graves soit différent entre le vaccin à 60 μg et les vaccins à 15 μg . Nous n'avons pas trouvé d'études de sécurité sur le vaccin quadrivalent à 60 μg .

Qu'en disent d'autres instances et sources indépendantes ?

- En Belgique, le **Conseil Supérieur de la Santé** n'a pour l'heure formulé ni opinion ni avis sur ce vaccin (situation en date du 27/01/2022).
- En France, la **Haute Autorité de Santé (HAS)**, Avis du 24/06/2020 considère Efluelda® comme un vaccin de plus contre la grippe, sans plus-value thérapeutique établie par rapport aux vaccins antigrippaux à dose standard.
- Aux États-Unis, les recommandations de l'*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* pour la saison 2021-2022 ne marquent pas de préférence pour un vaccin déterminé et indiquent que, pour les personnes ≥ 65 ans, tous les vaccins autorisés pour cette population, qu'ils soient à dose standard ou haute dose, constituent des options acceptables.
- En ligne, la **revue Prescrire**² (janvier 2021) conclut qu'Efluelda® « n'apporte rien de nouveau ». Motivation : Efluelda® produit une meilleure réponse immunitaire que les vaccins à dose standard, mais il n'a pas été évalué dans des études randomisées sur des critères d'évaluation clinique

(prévention des complications de la grippe). Les études avec le vaccin trivalent à 60 µg montrent une moindre incidence de grippe confirmée par rapport au vaccin trivalent à 15 µg, et possiblement un taux légèrement moindre d'hospitalisations, mais sans effet démontré sur la mortalité.

- Enfin, les revues **Medical Letter**⁶ (octobre 2021, au sujet du vaccin quadrivalent à 60 µg) et **Australian Prescriber**⁷ (avril 2019, au sujet du vaccin trivalent à 60 µg) renvoient, en plus des études susmentionnées, à quelques études observationnelles qui suggèrent un avantage du vaccin trivalent à 60 µg sur le vaccin trivalent à 15 µg en termes de morbi-mortalité. Ces études ne permettent pas de tirer de conclusions en raison de biais et de facteurs confondants.

Commentaire du CBIP

- On peut s'attendre à observer un gain limité en termes de survenue de grippe symptomatique confirmée avec le vaccin quadrivalent à 60 µg Efluelda® par rapport à un vaccin à 15 µg. Cette thèse repose sur les données collectées chez des personnes ≥ 65 ans vaccinées avec le vaccin trivalent à 60 µg, mais le CBIP ne voit pas de raison de croire qu'elles ne pourraient pas être extrapolées au vaccin quadrivalent.
- À ce stade, la question de savoir si ce gain se traduit par une baisse du risque d'hospitalisation (pour grippe ou tout autre motif) ou de complications sévères de la grippe n'est pas clairement tranchée, les études solides et convaincantes étant actuellement trop peu nombreuses.
- Le coût prévu d'Efluelda® est environ 2,5 fois plus élevé que le coût actuel des vaccins à 15 µg, et ce, tant pour la communauté (prix public plus élevé) que pour le patient (ticket modérateur plus élevé), et l'INAMI (01/01/2022) ne prévoit de remboursement que pour les personnes ≥ 65 ans qui séjournent dans un centre de soins résidentiels (p. ex. maisons de repos et de soins, centres de convalescence) ou dans une autre forme d'établissement.
- L'arrivée d'Efluelda® ne modifie en rien le Positionnement du CBIP dans le Répertoire : « *La vaccination contre l'influenza offre une protection partielle contre le risque d'infection grippale. L'impact sur la morbi-mortalité n'est pas clair (mais probablement limité). Malgré les limitations des vaccins antigrippaux actuels, la vaccination est encouragée chez les personnes à risque élevé de complications.* » [cf. Répertoire 12.1.1.5. et Folia août 2021].

Sources spécifiques

1 INAMI, Spécialités pharmaceutiques - listes de référence - Chapitre IV> liste_specialites_chapter4_20220101

2 Vaccin grippal quadrivalent à 60 microg par souche (Efluelda®) chez les personnes âgées d'au moins 65 ans. La Revue Prescrire 2021;41:5-7

3 DiazGranados CA et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. N Engl J Med 2014; 371:635 (DOI: 10.1056/NEJMoa1315727)

4 S Gravenstein et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial. Lancet Respir Med 2017; 5:738.

5 Vardeny O et al. Effect of High-Dose Trivalent vs Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine on Mortality or Cardiopulmonary Hospitalization in Patients With High-risk Cardiovascular Disease. A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;325:39-49 (doi:10.1001/jama.2020.23649), met editoriaal 33-35 (doi:10.1001/jama.2020.23948)

6 Influenza Vaccine for 2021-2022. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 2021;63:153-7

7 Robson Ch et al. Influenza: overview on prevention and therapy. Aust Prescr 2019;42:51-5 DOI: 10.18773/austprescr.2019.013

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.